ROK VIII, Seria II KRAKÓW Nr 1. 1952

PRZEGLĄD LEKARSKI

MIESIĘCZNIK

14

Organ Krakowskiego, Wrocławskiego i Bytomskiego Towarzystwa Lekarskiego

Redakcja:
Kraków, Czysta 18
Tel. 586-69

Konto P. K. O. Kraków IV-1667.

P. P. K. „Ruch", Kraków

Wydawnictwa naukowe

Wydawca: Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich Redaktor: dr B. Gięddosz



Najnowsze wydawnictwa
Państwowego Zakładu Wydawnictw Lekarskich

M-3-10509

Nakład 1300 + 50 — Nr 13 — Form. 61×86 cm 70 g. — Obj. 32 str.

Skrypt otrzym. 20. XII. 51

Druk ukończono 28. I. 52

Zakłady Graficzne „Książka“, Kraków, Kościuszki 3.

Rok VIII Seria II Kraków Nr 1. 1952

PRZEGLĄD LEKARSKI

Dr med. STANISŁAW KIRCHMAYER Kraków
st. asystent

Zagadnienia immunohematologii klinicznej w oświetleniu badań własnych

(Z Pracowni Immunohematologicznej II Kliniki Chorób Wewnętrznych A. M. w Krakowie. Kierownik: Prof. dr Tadeusz Tempka).

Przez zjawiska immunohematologiczne rozumiemy zjawiska związane z reakcją zachodzącą między antygenem krwinki a odpowiednimi przeciwciałami.

Zainteresowanie dla tego działu serologii wzrosło wśród klinicystów dopiero w ostatnich latach głównie w związku z wynikami badań, w których wyjaśniono rolę konfliktu serologicznego w etiologii erytroblastozy płodowej i pewnej części poronień (H i r s z f e l d). Zagadnieniami tymi, które interesować będą głównie pediatrę i położnika, nie będę zajmował się bliżej, a omówię zjawiska serologiczne w zakresie interesującym internistę, a w szczególności hematologa.

Przeciwciała anti Rh posiadają w większości przypadków tę właściwość, że nie powodują aglutynacji krwinek Rh+ zawieszonych w soli fizjologicznej, natomiast aglutynują te same krwinki zawieszone w środowisku białkowym np. w surowicy osobnika grupy AB, w surowicy własnej lub w jakimś sztucznym środowisku białkowym np. albuminie bydlęcej.

W i e n e r a niezależnie od niego R a c e stwierdzili, że gdy wspomniane przeciwciała np. anti D zadziałają na odpowiednie krwinki, a więc zawierające cechę D, to o ile krwinki te zawieszone będą w sali fizjologicznej aglutynacja nie nastąpi, niemniej jednak przeciwciała te wiążą się z antygenem krwinki, gdyż dodanie do tej zawiesiny surowicy anti D, działającej w środowisku solnym, nie powoduje już aglutynacji. Mówimy w tym przypadku, że przeciwciała działające w środowisku białkowym zablokowały krwinki tak, że przeciwciała działające w środowisku solnym nie znajdują dostępu do odpowiednich chwytników antygenu. W związku z tym, przeciwciała wymagające do wywołania aglutynacji środowiska białkowego nazywamy przeciwciałami blokującymi. Ponadto używane są tu nazwy: glutyniny, niekompletne przeciwciała, przeciwciała II rzędu. Zdaniem L e g e ż y ń s k i e g o należałoby nazywać je niwecznikami monowalentnymi w przeciwieństwie do niweczników poliwalentnych, którymi są aglutyniny działające w środowisku solnym. Krwinki, na które zadziałały glutyniny, ulegają, jak mówimy, „zablokowaniu", względnie, jeżeli pamiętać będziemy, że po przeniesieniu ich do środowiska białkowego nastąpi ich aglutynacja, możemy mówić, że są one „uczulone".

W i e n e r przypuszcza, że aglutynację uczulonych krwinek wywołuje specjalna substancja obecna w plazmie, zbliżona, względnie identyczna z X proteiną P e d e r s e n a. Uczulone krwinki adsorbują X proteinę, nazwaną tu przez W i e n e r a konglutyniną i w następstwie ulegają aglutynacji. Autor nie uznaje tego zjawiska za prawdziwą aglutynację i nadaje mu nazwę konglutynacji.

B o o r m a n i D o d d, a ponadto W i t e b s k y, badając wpływ środowiska różnych surowic ludzkich na konglutynację, stwierdzili, że poszczególne surowice wykazują tu duże indywidualne różnice. Autorzy ci przypuszczają, że różnice te zależne są od zmiennej zawartości w surowicach ciepłostałego, choć bliżej nieokreślonego, czynnika swoistego.

Przeciwciała blokujące są nieraz tak słabe, że wymagają specjalnie starannie dobranego środowiska białkowego. Niemniej jednak i w optymalnym środowisku niekiedy ocena wyniku nasuwa poważne wątpliwości. Te trudności powodowały dalsze badania mające na celu zastosowanie takiej techniki, która umożliwiłaby odczyt w wątpliwych przypadkach. Pełny sukces w tym względzie odniósł C o o m b s. Wyszedł on z założenia, że ciała blokujące są globulinami i że w związku z tym surowica precypitująca globuliny ludzkie będzie wytwarzała z nimi na powierzchni krwinek strąt, który być może stanie się przyczyną aglutynacji. Wprowadzony przez C o o m b s a odczyn polega na wywoływaniu aglutynacji uczulonych i zawieszonych w soli fizjologicznej krwinek przez zadziałanie na nie surowicą króliczą precypitującą globuliny ludzkie.

Odczyn C o o m b s a, którym wykazujemy uczulone krwinki nazywamy bezpośrednim, podczas gdy odczyn pośredni służy do wykrycia obecności wolnych przeciwciał blokujących w surowicy.

Odczyn pośredni wykonujemy w ten sposób, że surowicą, w której spodziewamy się znaleźć przeciwciała blokujące, uczulamy krwinki. Krwinki przypuszczalnie uczulone zawieszamy w soli fizjologicznej, a do uzyskanej zawiesiny dodajemy następnie surowicy precypitującej globuliny. Szczegółowy opis techniki omawianego odczynu można znaleźć w pracy G e r w e l o w e j (Nowin. Lek. 19/20. s. 283. 1950). Oczy-

wiście stosowane są różne modyfikacje odczynu Coombsa, a ponadto wprowadzane są nowe próby mające na celu dalsze usprawnienie techniki wykrywania przeciwciał blokujących. Tak np. Wehler i Dusset polecają odczyn, w którym do wykrywania wolnych przeciwciał blokujących używają krwinek nadtrawionych trypsyną. Wartość tego odczynu nie jest jeszcze ustalona.

Charakter ciał blokujących wykazuje większość surowic anti Rh. Ponadto przeciwciała anti A i anti B, o ile noszą charakter odpornościowy, tzn. gdy występują w wyższym mianie w związku z uodpornieniem (np. po przetoczeniu niezgodnej grupowo krwi), mogą również wykazywać charakter przeciwciał blokujących, co ujawnia się wyższym ich mianem w środowisku białkowym niż solnym. Zjawisko to obserwujemy niekiedy również i przy mianowaniu aglutynin zimnych. Wreszcie nawet pewne przeciwciała przeciwbakteryjne np. przeciwciała skierowane przeciwko brucellom (Griffits), pałeczkom durowym (Morgan), mogą wywierać działanie jedynie w środowisku białkowym.

Hemaglutyniny zimne są to przeciwciała, których działanie skierowane jest przeciwko krwinkom własnym, jak również przeciwko wszystkim krwinkom ludzkim niezależnie od ich własności grupowych, a ponadto przeciwko krwinkom pewnych gatunków zwierząt. Aglutyniny zimne działają zasadniczo w niskiej temperaturze i wąskiej amplitudzie cieplnej a więc w granicach od 0^0 — 5^0 C. W miarę wzrostu miana dochodzi tu również do rozszerzenia amplitudy cieplnej, tak, że aglutyniny zimne mogą przy bardzo wysokich mianach działać nawet i w temperaturze 37^0 C. Mówimy wtedy o nich jako o autoaglutyninach. Aglutynacja wywołana aglutyninami zimnymi jest odwracalna, niknie mianowicie przy ogrzaniu do temperatury przekraczającej granice ich amplitudy cieplnej, przy czym aglutyniny przechodzą ponownie do roztworu.

Aglutyniny zimne możemy mianować tak krwinkami własnymi, jak i obcymi grupy O. W pierwszym przypadku mówimy też o autoaglutyninach zimnych, w drugim przypadku o izoaglutyninach zimnych. Rzecz znamienna, że miana auto— i izoaglutynin zimnych nie pokrywają się niejednokrotnie ze sobą.

Zjawiska autoaglutynacji nie należy mylić z tzw. pseudoaglutynacją — zjawiskiem polegającym na układaniu się krwinek w rulony. Ponadto należy tu ściśle odgraniczyć zjawisko panaglutynacji (Thomson phenomen). Zjawisko to polega na tym, że krwinki aglutynowane są przez wszystkie surowice nie wyłączając własnej. Panaglutynacja związana jest z działaniem drobnoustrojów na przechowywane in vitro krwinki, przy czym fermenty bakteryjne zmieniają ukryty receptor krwinki we właściwy antygen „T", reagujący ze swoistą aglutyniną obecną w każdej surowicy. Wreszcie odrębnym zjawiskiem jest zjawisko polyaglutynacyjności krwinek (Gaffney i Sachs 1943), polegające na tym, że krwinki badane aglutynowane są przez wszystkie surowice za wyjątkiem własnej. Objaw ten zapewne również związany jest ze zmianą własności antygenowych krwinki zależną od wpływów fermentów bakteryjnych.

Aglutyniny zimne mogą za dodaniem dopełniacza działać hemolizująco, przy czym miano hemolityczne jest tu zwykle znacznie niższe. Zdaniem Baumgartena mogą one działać ponadto jako precypityny, powodując precypitację białka uwolnionego przy rozpadzie krwinki, a wreszcie jako opsoniny, co wykazujemy przechowując krew zawierającą aglutyniny zimne w temperaturze 3^0 C, po czym w rozmazach barwionych stwierdzić możemy fagocytozę krwinek przez obecne we krwi monocyty.

Zdaniem Hirszfelda i Białosukni aglutyniny zimne powstają w ustroju jako przeciwciała dla rozpadających się krwinek, które stanowią dla ustroju antygen obcy. Wąska amplituda cieplna aglutynin związana jest ze stałym adsorbowaniem w ustroju aglutynin działających w temperaturach wyższych. Rozszerzenie amplitudy cieplnej jest wyrazem nieprawidłowości, niekiedy konstytucjonalnej, krwinek, powodującej ich zmniejszoną siłę adsorbcyjną w stosunku do powstających w ustroju aglutynin.

W chwili obecnej ogólnie przyjmuje się, że zjawiska hemaglutynacji zimnej i autoaglutynacji są zjawiskami związanymi z obecnością tych samych przeciwciał, przy czym zjawisko autoaglutynacji spowodowane jest rozszerzeniem amplitudy cieplnej aglutynin zimnych.

Odrębne stanowisko w tej kwestii zajmuje Szklar, który wykazując, że autoaglutyniny w przeciwieństwie do aglutynin zimnych są ciepłochwiejne, stoi na stanowisku odrębności obu tych przeciwciał. Ponieważ doniesienia wymienionego autora nie znalazły dotychczas potwierdzenia, należy przypuszczać (Ber i Stetkiewicz), że obserwował on odrębną i dość rzadko spotykaną grupę zjawisk serologicznych.

Według ostatnich poglądów aglutyniny zimne mogą być przyczyną różnego rodzaju obwodowych zaburzeń naczyniowych, polegających głównie na sinieniu lub blednięciu kończyn wystawionych na działanie zimna. Część z tych przypadków przedstawia typowy zespół Raynaud'a. We wspomnianych zespołach klinicznych liczni autorzy a między innymi Le Goff, Stats i Bullowa, Helwig i Freiser oraz Forbes wykazali obecność aglutynin zimnych w dużym mianie i o dużej amplitudzie cieplnej.

Bezsprzecznie u chorych tych współdziałają w reakcji na zimno dwa momenty: zwężenie naczyń i autoaglutynacja w świetle zwężonych naczyń. Zdaniem Forbesa w każdym z tych przypadków należy dokładnie zbierać wywiady celem prześledzenia ewentualnego związku z przebytym wirusowym zapaleniem płuc, malarią lub leczeniem sulfonamidami, a więc stanami, w których najczęściej dochodzi do wytwarzania aglutynin zimnych.

Bezspornym dowodem wskazującym na wpływ autoaglutynacji krwinek na powstawanie omawianych zespołów są obserwacje, między innymi Bera i Stetkiewicza, w których przy użyciu kapilaroskopii, lub na drodze obserwacji krwi wyciekającej po nakłuciu oziębionego palca, stwierdzono autoaglutynację krwinek w świetle naczyń krwionośnych.

Benhamou i współpracownicy, wychodząc z założenia, że aglutyniny zimne związane są z II i III frakcją globulinową, postanowili odczulać chorych na chorobę Raynauda drogą podskórnych zastrzyków własnych globulin. Autorzy uzyskiwali, jak twierdzą, remisje, którym towarzyszył wyraźny spadek miana autoaglutynin.

Poznanie roli konfliktu serologicznego w etiologii erytroblastozy płodowej stanowi moment zwrotny w dotychczasowych poglądach na znaczenie przeciwciał stwierdzanych w różnego rodzaju niedokrwistościach hemolitycznych, a z drugiej strony powoduje dalsze badania, które pozwoliły wykryć obecność przeciwciał w szeregu zespołów hemolitycznych, których patogeneza była dotychczas zupełnie niewyjaśniona.

Niedokrwistości hemolityczne można ogólnie podzielić na:

1) niedokrwistości hemolityczne, w których przyczyną wzmożonej hemolizy jest nieprawidłowość krwinek czerwonych, decydująca o ich mniejszej oporności na normalnie w ustroju działające czynniki lityczne i 2) niedokrwistości hemolityczne, w których główną rolę odgrywają patologiczne mechanizmy hemolityczne, natomiast sama krwinka jest pierwotnie niezmieniona.

Podział ten opiera się na badaniach, w których oznaczano szybkość rozpadu krwinek dawcy w krwiobiegu odbiorcy. Powszechnie stosuje się tu metodę serologiczną opracowaną przez Ashby'ego (w modyfikacji Wienera). Metoda ta polega na przetaczaniu krwi, zgodnej jeżeli chodzi o cechy A, B i Rh, natomiast niezgodnej odnośnie cechy N i M. Tak np. osobnikowi grupy M przetaczamy krew pochodzącą od dawcy grupy N. Następnie w określonych odstępach czasu pobieramy do mieszalników do ciałek czerwonych krew odbiorcy. Krew w jednym mieszalniku rozcieńczamy płynem Hayema, w drugim surowicą anti N. Oba mieszalniki poddajemy działaniu T° 37° C przez okres 30" po czym liczymy w kamerze ilość ciałek czerwonych tak w jednym, jak i w drugim mieszalniku. Ponieważ ciałek czerwonych zaglutynowanych nie liczymy uzyskujemy różne wyniki liczbowe, gdyż w mieszalniku, w którym krew rozcieńczyliśmy surowicą anti N, krwinki N uległy zaglutynowaniu. Z różnicy uzyskanych tu wyników możemy wnosić o ilości krwinek dawcy przebywających w danym okresie czasu w krwiobiegu odbiorcy.

Posługując się tą metodą można się było przekonać, że krwinki osobników chorych na niedokrwistość hemolityczną pierwszego typu ulegają w krwiobiegu zdrowego odbiorcy bardzo szybkiemu rozpadowi, natomiast krwinki osobnika zdrowego przebywają w krwiobiegu chorego normalnie długi okres czasu. Przeciwnie wypada próba Ashby'ego w niedokrwistościach hemolitycznych typu drugiego, gdzie krwinki chorego utrzymują się w krwiobiegu zdrowego odbiorcy prawidłowy okres czasu, natomiast krwinki osobnika zdrowego przetoczone choremu ulegają bardzo szybkiemu rozpadowi.

Do pierwszej grupy należą wszystkie niedokrwistości hemolityczne wrodzone czyli konstytucjonalne, w których mamy zapewne do czynienia z wrodzoną i dziedziczną nieprawidłowością krwinek. Niemniej jednak w niektórych z tych niedokrwistości, a przede wszystkim w niedokrwistości typu Chauffard-Minkowski nie można wykluczyć wpływu przeciwciał na proces hemolizy. Za wpływem tego czynnika przemawiają sporadyczne wprawdzie obserwacje, w których poszczególni autorzy stwierdzili tu obecność hemolizyn czy też autoaglutynin. Ponadto Neber i Dameshek oraz Singer i Motulsky wykazali w tym typie niedokrwistości dodatni odczyn Coombsa wskazujący na obecność przeciwciał blokujących. Obecność tych różnych przeciwciał można by tu tłumaczyć w myśl wspomnianej teorii Hirszfelda i Białosukni. Były by tu one wyrazem konstytucjonalnej nieprawidłowości krwinek decydującej o zahamowaniu adsorbcji normalnie w ustroju powstających przeciwciał. Tego rodzaju ujęcie sprawy wykluczałoby równocześnie wpływ znajdowanych przeciwciał na proces wzmożonej hemolizy. Ponadto jednak można by przyjąć, że w tym typie niedokrwistości hemolitycznej czynnikiem dziedzicznym i decydującym o wzmożonej hemolizie jest wybitna gotowość układu siateczkowo-śródbłonkowego do wytwarzania przeciwciał heterotropowych, pod wpływem bardzo słabych antygenów, jakimi być może są normalnie znajdujące się w ustroju produkty rozpadu tkanek bądź też bezobjawowo przebiegające infekcje bakteryjne. Za tego rodzaju ujęciem patogenezy niedokrwistości hemolitycznej konsty-

tucjonalnej typu Chauffard — Minkowski przemawia to, że próba Ashby'ego wypada tu niekiedy podobnie, jak w niedokrwistościach hemolitycznych nabytych. Ponadto przetaczania krwi u osobników cierpiących na ten typ niedokrwistości powodują, mimo pełnej zgodności grupowej niekiedy gwałtowne odczyny hemolityczne (Sturkis, Nazarietjan E.). Ponieważ odczynów tych nie spostrzega się przy przetaczaniu krwinek przemytych, można by przypuszczać, że odgrywają tu rolę pewne składniki surowicy aktywujące, obecne w ustroju chorego glutyniny.

O ile rola patogenetyczna przeciwciał w niedokrwistości hemolitycznej konstytucjonalnej może być poddawana w wątpliwość, o tyle znaczenie patogenetyczne tego czynnika w szeregu niedokrwistości hemolitycznych nabytych jest w pełni ugruntowane.

W różnego rodzaju niedokrwistościach tego typu znajdujemy różne przeciwciała. Należy jednak pamiętać o tym, że jakość tych przeciwciał nie zawsze wpływa tu na całość obrazu chorobowego. I tak przeciwciała o tym samym charakterze możemy spotkać w różnych typach niedokrwistości hemolitycznych nabytych i na odwrót różnego rodzaju przeciwciała możemy znajdować w niedokrwistościach hemolitycznych tego samego typu. Ponadto analogiczne obrazy kliniczne mogą tu być raz związane z obecnością właściwych przeciwciał, drugim razem zależą od innego mechanizmu hemolitycznego.

Jakież więc przeciwciała stwierdzamy w niedokrwistościach hemolitycznych? Bardzo różne. Zwykłe aglutyniny zimne, najczęściej w wyższym mianie, hemolizyny typowe, towarzyszące aglutyninom zimnym, lub występujące niezależnie od nich, hemolizyny atypowe, a ponadto przeciwciała blokujące, dające się wykazać jedynie odczynem Coombsa.

Surowice osobników zdrowych zawierać mogą aglutyniny zimne w mianie nie przekraczającym zwykle 1 : 16, a nawet Shooter wykazał, że 0,29% z 10.000 przebadanych surowic normalnych wykazywało obecność aglutynin zimnych w wyższym mianie i z dużą, bo sięgającą 37° C amplitudą cieplną. W pewnych schorzeniach, jak ciężkich anemiach, białaczkach, w marskościach wątroby, w kile, aglutyniny występują tylko sporadycznie i zwykle nie powodują objawów, które mogłyby być tłumaczone ich obecnością. Były jednak opisywane w przebiegu tych schorzeń zespoły hemolityczne, które należy łączyć z obecnością stwierdzanych aglutynin zimnych (Dacie).

Aglutyniny zimne spotykane są często i w wysokich mianach w surowicach chorych na wirusowe zapalenie płuc, trypanosomiasis, eozynofilię tropikalną, malarię i u chorych, u których stosowano większe dawki sulfonamidów. W schorzeniach tych obecność aglutynin zimnych stanowi niekiedy, jak w przypadku wirusowego zapalenia płuc ważny czynnik rozpoznawczy, a ponadto, o ile nawet nie decyduje o powstaniu niedokrwistości hemolitycznej, to w każdym razie stanowi czynnik uspasabiający tak, że występujące tu np. w następstwie podawania sulfonamidów, w następstwie pneumonii wirusowej czy nawet żółtaczki infekcyjnej zespoły hemolityczne bezsprzecznie należy łączyć z obecnością aglutynin zimnych. Zdaniem Benhamou wzrost mian aglutynin zimnych w przebiegu leczenia sulfonamidami zwiastuje niebezpieczeństwo niedokrwistości hemolitycznej i nakazuje natychmiastowe odstawienie leku.

Poza aglutyninami zimnymi stwierdzamy często w niedokrwistościach hemolitycznych hemolizyny. Najczęściej mamy tu do czynienia z hemolizynami związanymi ściśle z aglutyninami zimnymi. Surowice, w których stwierdzamy obecność aglutynin zimnych, wykazują za dodaniem komplementu własności hemolityczne. Hemolizyny te, występujące przeważnie w niższym mianie niż aglutyniny, adsorbują się w niskich temperaturach, i wymagają obecności dopełniacza w wiązaniu się z antygenem w fazie zimnej. Adsorbcja hemolizyn zachodzi w środowisku o pH między 6 a 8. Hemolizyny wykazywane w niedokrwistościach hemolitycznych mogą ponadto występować w wyższym niż aglutyniny mianie lub niezależnie od aglutynin, mogą działać w różnych temperaturach, tak że mówimy raz o hemolizynach zimnych, innym razem o hemolizynach cieplnych, wreszcie działać mogą tylko w środowisku kwaśnym lub wywoływać hemolizę bez obecności dopełniacza (Heilmayer i Hahn). We wszystkich tych przypadkach mówimy o hemolizynach nietypowych.

Niektóre z tych hemolizyn związane są ściśle z wyraźnie odgraniczającymi się zespołami hemolitycznymi. Tak więc w hemoglobinurii napadowej stwierdzamy zwykle hemolizyny, które do połączenia się z antygenem krwinki wymagają odpowiednio niskiej temperatury, a ponadto obecności dopełniacza, natomiast sama hemoliza zachodzi dopiero w wyższej temperaturze, a więc w 37° C, przy czym obecność dopełniacza jest tu również nieodzowna (Siebens i współpr.). Obecność tych hemolizyn wykrywamy powszechnie znaną próbą Donath-Landsteinera.

W niedokrwistości hemolitycznej typu Marchiafava-Micheli znajdujemy zwykle hemolizyny, których działanie ujawnia się (oczywiście w obecności dopełniacza) dopiero po zakwaszeniu środowiska 1/10 n HCl lub CO_2 Istnieją ponadto zupełnie identyczne przypadki zespołu Marchiafava-Micheli, w któ-

rych hemolizyn wykazać nie możemy, natomiast stwierdzamy obniżoną oporność krwinek na bliżej nieokreślony czynnik lityczny, znajdujący się w każdej surowicy normalnej i działający na krwinki chorego w środowisku lekko kwaśnym. Na tej podstawie podzielono niedokrwistość hemolityczną Marchiafava-Micheli na dwa typy, przy czym w typie pierwszym próba Ashby'ego wypada w ten sposób, że krwinki pochodzące od osobnika zdrowego rozpadają się w krwiobiegu chorego bardzo szybko, natomiast krwinki chorego w krwiobiegu osobnika zdrowego żyją prawidłowy okres czasu. W typie drugim (w którym nie stwierdza się obecności hemolizyn) próba Ashby'ego daje wynik odwrotny.

Wspomniany czynnik lityczny identyfikowany jest ostatnio przez Crosby'ego i Dameshcha z Ac-globuliną czyli czynnikiem V biorącym udział w procesie krzepnięcia krwi. Zachodząca tu reakcja lityczna nosi cechy reakcji enzymatycznej, ściśle związanej z mechanizmem krzepnięcia krwi. Co ciekawsze, możemy dikumarolem hamować tu występowanie napadów hemolitycznych, natomiast napad hemoglobinurii możemy wywołać przez podanie choremu heparyny. Crosby proponuje odczyn, przy pomocy którego łatwiej można rozpoznać niedokrwistość hemolityczną typu Marchiafava-Micheli związaną z nieprawidłowością krwinek. Próba ta polega na aktywacji wspomnianego czynnika litycznego obecnego w każdej surowicy normalnej, przez dodanie trombiny. Surowica normalna, zawierająca nadmiar trombiny, hemolizuje krwinki chorego, natomiast nie powoduje hemolizy krwinek osobnika zdrowego.

Do nietypowych hemolizyn możemy wreszcie zaliczyć hemolizyny, wykryte ostatnio w fawizmie „favismo" przez Frada. Hemolizyny są tu zamaskowane równocześnie występującą antyhemolizyną tak, że wykazanie ich jest możliwe dopiero po zaadsorbowaniu antyhemolizyny kaolinem.

Z chwilą wprowadzenia w roku 1946 przez Loutit'a odczynu Coombsa do diagnostyki niedokrwistości hemolitycznych okazało się, że w pewnej grupie przypadków niedokrwistości hemolitycznych nabytych odczyn ten wypada dodatnio. W ten sposób stwierdzono, że w patogenezie tego typu niedokrwistości rolę patogenetyczną odgrywać mogą również glutyniny czyli ciała blokujące. Zdaniem Loutit'a i szeregu klinicystów niedokrwistość hemolityczna, w której odczyn Coombsa wypada dodatnio, wykazuje pewne odrębne cechy kliniczne tak, że można tu mówić o niedokrwistości hemolitycznej typu Loutit. Pogląd ten nie wydaje mi się słuszny, gdyż opisywane obrazy chorobowe nie wykazują dostatecznie swoistych cech klinicznych, a ponadto dodatni wynik próby Coombsa stwierdza się niekiedy w niedokrwistościach hemolitycznych zupełnie innego typu klinicznego. Tak więc Quattrin uzyskał dodatni wynik próby Coombsa w przewlekłej erytroblastozie, Dameshek i Neber oraz Singer i Motulsky w niedokrwistości hemolitycznej konstytucjonalnej typu Chauffard-Minkowski, Caroli w hemoglobinurii typu Marchiafava-Micheli, a Matthes w niedokrwistości hemolitycznej powstałej w następstwie żółtaczki wirusowej. Ponadto ja sam, wykonując odczyn Coombsa w sześciu przypadkach niedokrwistości hemolitycznych. dodatni wynik uzyskałem w dwóch przypadkach zupełnie nie pokrywających się z opisem klinicznym niedokrwistości typu Loutit. I tak dodatni bezpośredni odczyn Coombsa stwierdziłem u chorej D. M. lat 51. (przypadek z III Kliniki Chor. Wewn. A. M.), u której rozpoznano niedokrwistość hemolityczną nabytą, wybitnie nietypową, cechującą się bardzo silną hiper — i metaplazją układu erytroblastycznego oraz wybitną erytroblastemią (dochodzącą do 94% wszystkich elementów jądrzastych stwierdzanych we krwi obwodowej). Badanie na odczyn Coombsa wykonałem tu, co zasługuje na podkreślenie, w kilka tygodni po splenektomii, która zresztą nie przyniosła żadnej poprawy. Ponadto stwierdziłem w surowicy chorej obecność typowych autohemolizyn, których miano w środowisku białkowym wynosiło 1:64, a w środowisku solnym 1:32. Izohemolizyn, auto — i izoaglutynin nie wykazałem. W drugim przypadku dotyczącym chorego S.E. 1. 24. (L.p. hist. chor. 228/51). u którego stwierdzono klasyczną niedokrwistość hemolityczną konstytucjonalną typu Chauffard-Minkowski wykazałem dodatni odczyn Coombsa pośredni. Uzyskany wynik jest o tyle interesujący, że w tym typie niedokrwistości dodatni odczyn Coombsa uzyskano dotychczas tylko w 2 przypadkach.

Ujemny wynik odczynu Coombsa tak pośredniego, jak i bezpośredniego uzyskałem 1) w niedokrwistości hemolitycznej nabytej, która w zupełności odpowiadała obrazowi klinicznemu typu Loutit, a więc cechowała się wybitnie przewlekłym przebiegiem, znacznym powiększeniem śledziony, zaznaczoną sferocytozą i obniżoną opornością osmotyczną krwinek (chora K.W. 1. 40. L.p. hist. chor. 1013/50) 2) w hemoglobinurii napadowej typu Marchiafava-Micheli, która ze względu na brak obecności hemolizyn kwaśnych winna być zaliczona do drugiego typu hemoglobinurii nocnej, związanego z nieprawidłowością samych krwinek (chory K. Z. 1. 36. L.p. hist. chor. 699/44/51 3) w anemii hemolitycznej typu Chauffard-Minkowski (ojciec chorego

S.E) 4) w anemii hemolitycznej nabytej, cechującej się przewlekłym przebiegiem, znacznym powiększeniem śledziony i odczynem megaloblastycznym w szpiku kostnym (chora M. M. 1. 40. L.p. hist. chor. 30/51 przypadek z III Klin. Chor. Wewn.).

We wszystkich tych przypadkach za wyjątkiem przypadku pierwszego, nie stwierdziłem w surowicy chorych żadnych przeciwciał, a więc auto— i izoaglutynin, auto— i izohemolizyn tak typowych, jak i nietypowych.

Muszę podkreślić, że wykonane w pracowni immunohematologicznej II Kliniki Chor. Wewn. badania nad zachowaniem się odczynu Coombsa w niedokrwistościach hemolitycznych są chyba pierwszymi tego rodzaju badaniami wykonanymi w Polsce, jeżeli nie będziemy tu liczyć pracy Gerwelowej, publikowanej wprawdzie w Polsce, ale wykonanej w Ameryce w pracowni Dameshek'a.

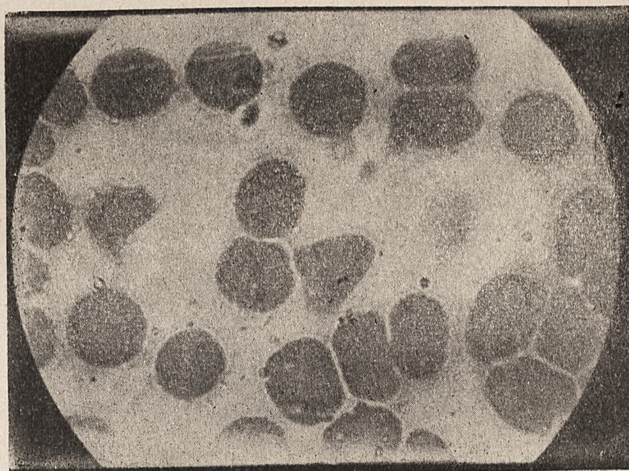
Należało by obecnie zastanowić się nad tym, w jaki sposób dochodzi do powstawania tych różnych przeciwciał wykazywanych w niedokrwistościach hemolitycznych. Nie rozporządzamy tu żadnymi dowodami bezspornymi, stąd tłumaczenie nosić może oczywiście charakter tylko hipotetyczny i opierać się będzie na obserwacji pokrewnych zjawisk serologicznych. Ogólnie przyjmuje się, że produkty rozpadu tkanek, a w szczególności krwinek, stanowić mogą nowy antygen, który powoduje wytwarzanie przeciwciał skierowanych przeciwko krwinkom własnym (Piney, Wintrobe). Być może, że pewne drobnoustroje, wirusy lub pasożyty mogą pobudzać ustrój do wytwarzania przeciwciał heterotropowych reagujących z antygenem krwinek. Nie jest też wykluczone, że same krwinki, na które zadziałały związki chemiczne (sulfonamidy), pasożyty, drobnoustroje lub wirusy, nabierają pod ich wpływem nowych własności antygenowych, co stanowić by mogło częściową analogię z mechanizmem powstawania in vitro zjawiska panaglutynacji. Odosobnione w tym względzie stanowisko zajmuje Tischendorf, którego zdaniem hemolizyny nietypowe nie powstają w związku ze zmianą własności antygenowych krwinek, nie są właściwymi przeciwciałami, ale stanowią wyraz zaburzeń w gospodarce białkowej, za czym przemawiałoby to, że stwierdza się je głównie w tych stanach, w których występują zaburzenia w składzie białek surowicy, znajdując swój wyraz w dodatnich wynikach odczynu Takata-Ary, Weltmana itp.

Jeżeli istotnie przyczyną dodatniego odczynu Coombsa w niedokrwistościach hemolitycznych jest obecność przeciwciał blokujących, to wszystkie wymienione hipotezy mogłyby również tłumaczyć ich powstawanie. Nie wchodzą tu w każdym razie w rachubę przeciwciała anti Rh, gdyż w przypadkach, w których stwierdzamy odczynem Coombsa pośrednim obecność wolnych przeciwciał w surowicy, możemy tą surowicą uczulać tak krwinki Rh+, jak i Rh—. Zdaniem części autorów (np. Schultess) uwzględniając badania nad aglutynacją krwinek przez wirusy, można by przyjąć, że pewne wirusy nie posiadają zdolności aglutynowania, a jedynie zdolność blokowania krwinek i że odczynem Coombsa wykrywamy krwinki zablokowane wirusami a nie przeciwciałami.

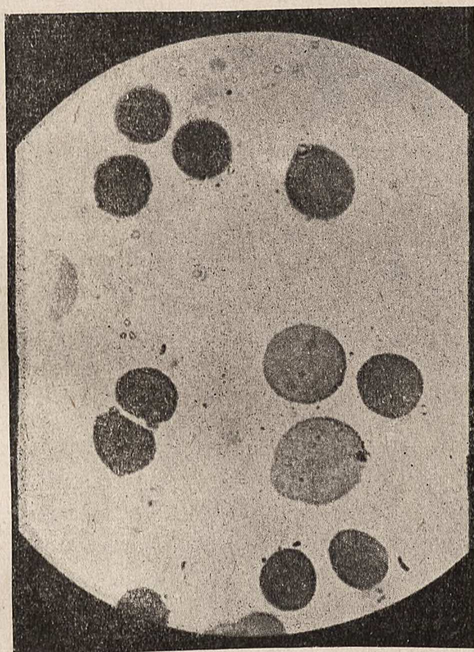
Obecność hemolizyn, występujących w dużym mianie, powoduje z zasady gwałtowną hemolizę krwinek w świetle naczyń i przeważnie doprowadza do hemoglobinurii. Natomiast obecność hemolizyn w niższym mianie niezawsze decyduje o powstaniu zespołu hemolitycznego. Tak np. spotykamy je często w schorzeniach przebiegających z tworzeniem się nieprawidłowych białek, jak w myeloma, lymphogranulomatosis, carcinomatosis, gdzie nie stwierdzamy znamion wzmożonej hemolizy. Ponadto wiemy dobrze, że obecność aglutynin stwierdza się dość często w stanach, w których brak danych dla przyjęcia wzmożonego rozpadu krwinek. Dlaczego więc niezawsze obecność przeciwciał wywołuje powstanie zespołu hemolitycznego. Otóż pozostaje to w związku z tym, że dla powstania tego zespołu nie wystarcza zwykle obecność samych przeciwciał, szczególnie autoaglutynin, ale konieczne jest współdziałanie innych czynników usposabiających, którymi zapewne są: zastój krwi, hipersplenia, odpowiednie pH surowicy, wreszcie czynniki wpływające na fagocytozę krwinek. Ponadto odgrywają tu rolę czynniki hamujące działanie przeciwciał, jak np. antyhemolizyny czy też przeciwdopełniacz.

Jednakże decydujący wpływ przeciwciał na mechanizm patologicznej hemolizy został udowodniony badaniami doświadczalnymi Dameshek'a i Schwartza, którzy wstrzykując królikom surowice hemolizujące, w dużych dawkach powodowali ostre zespoły hemolityczne z hemoglobinurią, a podając małe dawki doprowadzali do obrazu typowej przewlekłej niedokrwistości hemolitycznej, cechującej się hiperplazją układu erytroblastycznego, wzmożoną retikulocytozą, splenomegalią i wyraźną sferocytozą. Sferocytoza ma być główną przyczyną wzmożonego rozpadu krwinek, narażonych w związku ze zmianą kształtu na urazy mechaniczne przy przeciskaniu się przez wąskie przestrzenie włosowate, tak na obwodzie, jak przede wszystkim w śledzionie. Zdaniem Dameshek'a sferocytoza pozostaje zawsze w związku z działaniem przeciwciał. Jednakże wiemy obecnie, że sferocytoza powstawać może w ustroju również i pod wpływem innych czynników. Tak np. ostatnio de Vries wstrzykując królikom lizolecytynę uzyskiwał takie same obrazy niedokrwistości hemolitycznych, jak Dameshek

i Schwartz przy stosowaniu surowic hemolitycznych, przy czym sferocytoza była tu równie silnie wyrażona. Badaniom Dameshek'a i Schwartz'a można by zarzucić to, że wprowadzając surowice hemolizujące, mogli oni spowodować uruchomienie różnych innych czynników działających w ustroju w kierunku wywoływania sferocytozy. Tak np. można by przyjąć, że powodując surowicami hemolizującymi zwiększony rozpad krwinek doprowadzali na tej drodze do hipersplenii, która była bezpośrednią przyczyną sferocytozy, związanej z działaniem wytwarzanej w śledzionie lizolecytyny. Ponadto Dameshek i Schwartz stosując surowice hemolizujące nie udowodnili powstawania sferocytozy pod wpływem innych przeciwciał wykazywanych w niedokrwistościach hemolitycznych. Jedynie odpowiednie doświadczenia wykonane in vitro mogą bezspornie przekonać nas o wpływie przeciwciał na powstawanie sferocytozy. Wychodząc z tego założenia starałem się przebadać zachowanie się krwinek uczulonych in vitro ciałami blokującymi. W tym celu 5% zawiesinę w soli fizjologicznej trzykrotnie przemytych krwinek Rh dodatnich (CD) rozlałem do dwuch probówek. Do pierwszej próbówki dodałem surowicy blokującej anti CD, po czym obie probówki umieściłem w T⁰ 37⁰ C



Fot. 1.
Krwinki nieuczulone, prawidłowej wielkości i kształtu.
Powiększenie: 1 : 1 500



Fot. 2.

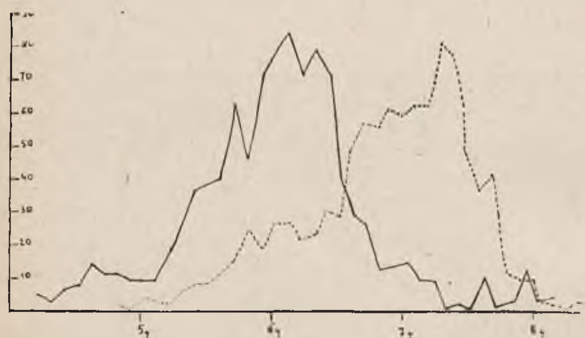


Fot. 3.

Krwinki tego samego osobnika, uczulone ciałami blokującymi — wyraźna sfero i mikrocytoza.
Powiększenie: 1 : 1 500

na okres pół godziny. Następnie z krwinkami pochodzącymi z obu probówek wykonałem odczyn C o o m b s a, który wypadł silnie dodatnio z krwinkami, do których dodałem surowicę blokującą anti CD, natomiast ujemnie z krwinkami, do których surowicy nie dodałem. W ten sposób przekonałem się, że krwinki w probówce pierwszej zostały uczulone przeciwciałami blokującymi anti CD. Krwinki uczulone i nieuczulone pozostawiłem przez okres 14 godzin w temperaturze pokojowej. Po upływie tego czasu sporządziłem rozmazy jednych i drugich krwinek. Rozmazy zabarwiłem metodą P a p p e n h e i m a, przy czym mogłem przekonać się, że krwinki uczulone wykazują bardzo wybitną sferocytozę i mikrocytozę, natomiast krwinki nieuczulone zachowują się tak pod względem wielkości, jak i kształtu zupełnie prawidłowo. Powyżej zamieszczone zdjęcia uzyskanych obrazów mikroskopowych bardzo dobrze ilustrują wynik doświadczenia.

Różnica wielkości krwinek uczulonych i nieuczulonych znajduje swój wyraz w przedstawionych poniżej krzywych P r i c e-J o n e s a.



Linia przerywana przedstawia krzywą P r i c e-J o n e s a krwinek nieuczulonych, linia ciągła — krzywą P r i c e-J o n e s a krwinek uczulonych.

Opisane doświadczenie powtórzyłem trzykrotnie zawsze z tym samym wynikiem. Doświadczenia te bezspornie udawadniają wpływ przeciwciał na powstawanie sferocytozy, przy czym nie nasuwają się tu te zastrzeżenia, o których wspominałem przy omawianiu badań D a m e s h e k'a i S c h w a r t z a.

W dalszych badaniach zdołałem się przekonać, że sferocyty uzyskiwane przez uczulenie krwinek ciałami blokującymi są mniej oporne na działanie czynników mechanicznych. Zawiesinę 5% krwinek uczulonych i nieuczulonych umieszczałem na trzęsawce, przy czym krwinki uczulone już po 20″ wykazywały wyraźną hemolizę, uwidaczniającą się podbarwieniem płynu pozostającego po odwirowaniu krwinek. Badania nad opornością osmotyczną i na saponiny krwinek uczulonych ciałami blokującymi są w toku.

Sferocytoza krwinek może, jakby to wynikało z badań de V r i e s a, być wyrazem działania różnych czynników, niemniej jednak powstawanie sferocytozy pod wpływem działania przeciwciał należy w świetle badań D a m e s h e k'a i S c h w a r t z a oraz przedstawionych powyżej własnych doświadczeń uznać za udowodnione. Pomijając to, że sferocytoza zmniejsza oporność krwinek na normalnie w ustroju działające urazy mechaniczne, jest ona przyczyną zatrzymywania krwinek w przestrzeniach śledzionowych, gdyż omawiana tu zmiana kształtu utrudnia im przedostanie się przez wąskie ujścia tych przestrzeni, co zostało udowodnione doświadczalnie przez H a m a i C a s t l a. Przebywające długo w przestrzeniach śledzionowych narażone są krwinki na działanie lityczne lizolecytyny, która specjalnie łatwo tworzy się w zastoinowej krwi śledzionowej. Tak więc zastój krwi w śledzionie, wywołany różnymi czynnikami, jak również zwiększona produkcja lizolecytyny, stanowią czynniki uspasabiające do hemolizy związanej z działaniem ciał odpornościowych.

Dalszym czynnikiem wpływającym na rozpad krwinek w ustroju, to ich fagocytoza przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego. Zjawisko to w normalnych warunkach wyrażone jest bardzo słabo, natomiast, jak to wykazali A l t m a n i S c h u b o t h e w niedokrwistościach hemolitycznych, w których stwierdza się obecność przeciwciał, głównie aglutynin lub glutynin, fagocytoza krwinek jest znacznie wzmożona tak, że należy przyjąć, iż przeciwciała te działają na krwinki opsonizująco. Oczywiście, że stany związane z pobudzeniem układu siateczkowo-śródbłonkowego mogą być również przyczyną zwiększonej fagocytozy krwinek.

Na tych przykładach starałem się przedstawić rolę i znaczenie czynników współdziałających z przeciwciałami w patogenezie niedokrwistości hemolitycznej. Staje się obecnie zrozumiałe, dlaczego sama obecność przeciwciał nie powoduje niejednokrotnie zespołu hemolitycznego.

Ostatnie prace autorów polskich, a mianowicie K u b i c z k a i A l e k s a n d r o w i c z a wprowadzają do rozważań nad patogenezą białaczek pojęcie leukolizy. Czynnik leukolityczny, który mieli wykryć A l e k s a n d r o w i c z i M i k l a s z e w s k a w surowicy chorych na ostrą białaczkę posiada pewne cechy (unieczynnienie w T° 56° C), które pozwalają przypuszczać, że być może związany jest on z obecnością ciał odpornościowych. Czy chodzi tu o działanie samego dopełniacza lub jednej z jego frakcji, czy też w T° 56° C, niszcząc dopełniacz, hamujemy działanie jakiegoś swoiście tu działającego dwuchwytnika — narazie nie wiadomo.

Punktem wyjścia dla przyjęcia roboczej hipotezy leukolizy były obserwacje K u b i c z k a nad chorym na ostrą aleukemiczną białaczkę,

u którego po wykonaniu wykrwieniowego przetoczenia krwi (exsanguino-transfusion) nie obserwowano nawet przejściowego wzrostu ilości ciałek białych we krwi obwodowej. W świetle ostatnich badań (Lenman, Bierman i Byron jr.) wiemy dziś z całą pewnością, że przyczyną tego zjawiska nie był rozpad ciałek białych we krwi obwodowej, ale natychmiastowe zatrzymanie ich i następowe stopniowe niszczenie w śródbłonkach naczyń włosowatych płuc. Wydaje się więc być możliwe, że czynnik leukolityczny, o którym wspominają Aleksandrowicz i Miklaszewska nie powoduje w ustroju rozpadu ciałek białych, ale działa na nie niejako opsonizująco i tym samym uspasabia je do łatwiejszego zatrzymywania ich przez śródbłonki naczyń płucnych.

Trzeba wspomnieć wreszcie, że ostatnie prace Oberlinga, Bernharda i Braunsteinera, przeprowadzone przy użyciu mikroskopu elektronowego, wskazują na obecność wirusów w leukocytach białaczkowych. Ponieważ były wysuwane przypuszczenia, że wirusy mogą blokować ciałka czerwone w przypadkach niedokrwistości hemolitycznych i tym samym być tu przyczyną dodatniego odczynu Coombsa, przypuszczałem, że, być może, w przypadkach białaczki uzyskam dodatni odczyn Coombsa z leukocytami. W związku z tym w czterech przypadkach białaczki przewlekłej i w jednym przypadku białaczki ostrej szpikowej wykonałem odczyn Coombsa z ciałkami białymi, oczywiście uprzednio trzykrotnie przemytymi roztworem soli fizjologicznej. We wszystkich przypadkach uzyskałem wynik negatywny, za wyjątkiem jednego przypadku białaczki przewlekłej, w którym leukocyty pod wpływem surowicy Coombsa zbiły się w grupy, a ponadto wykazywały wyraźne znamiona uszkodzenia, wyrażające się napęcznieniem całej komórki i przejaśnieniem cytoplazmy. Wyniku tego nie można uważać za pewnie dodatni, przede wszystkim dlatego, że odczyn Coombsa przeprowadzałem tu bez dostatecznej kontroli, nie mogąc uczulić leukocytów ciałami blokującymi anti Rh. Niemniej jednak uważam za wskazane przytoczyć te badania, gdyż są one pierwszą próbą zastosowania próby Coombsa do ciałek białych.

PIŚMIENNICTWO:

1. Aleksandrowicz J.: Rozważania nad patogenezą białaczki szpikowej ostrej w świetle badań nad granulocytolizą. P. T. L. R. V. Nr 45 str. 1556—1558. — 2. Aleksandrowicz J.: Patogeneza białaczki myeloblastycznej w świetle własnych badań nad granulocytolizą Pierwszy Ogólnopolski Zjazd Hematologów w Krakowie. 28 maja 1950. — 3. Altman i Schubothe cyt. wg Heilmayer L.: Le Sang 1950, 2, 236. — 4. Ashby W.: Determination of the lenght of life of transfused blood corpuscles in man. J. Exper. Med. 1919. Nr 29. str. 267—269. — 5. Baumgarten W.: Helv. Med. Acta 1948, 4/5, 411, cyt. wg Heilmayer L.: Le Sang 1950, 2, 236. — 6. Ber A. i Stetkiewicz S.: Autohemaglutynacja in vivo. P. T. L. 1950, R. V, Nr 19, str. 657—658 — 7. Benhamou E, Zermati M. et Assus A.: Ann. Méd. 1948, 49, 499, cyt. wg Cold Agglutinins. The Lancet (leading article) 1949, Nr 6555. str. 657—658. — 8. Boorman K. E. and Dodd B. E.: The activation of hemagglutinins by human serum. J. Path. et Bact. 1947, Nr 59, str. 133—137. — 9. Coombs R. R. A., Mourant A. E. and Race R. R.: Detection of weak and „incomplete" Rh agglutinins; new test. Lancet 1945, Nr 2, str. 15—20. — 10. Crosby W. H. and Dameshek W.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1950, Vol. V Nr 9, str. 822—825. — 11. Dacie J. V.: The hemotylic activ ty of cold antibodies. Le Sang, 1950, Nr 3, str 193—196. — 12. Dameshek W.: Hemolytic mechanism. Blood, 1950, Vol. V, Nr 2, str. 129—147. — 13. Dameshek W. and Bloom M. L.: The events in the hemolytic crisis of hereditary spherocytosis. Blood. 1950, Vol. III, Nr 12, str. 1381—1383. — 14. Dameshek W. and Schwartz S. O.: Hemolysins as the cause of clinical and experimental hemolytic anemias. A. J. M. Sc. 1938, Nr 196, str. 769—791. — 15. Dausset J.: Les anémies hémolitiques aquisites. La Presse médical. 1950 T. 58, Nr 66 str. 1169—1170. — 16. Donath J. und Landsteiner K.: Ueber paroxysmale Hämoglobinurie. München. med. Wschr. 1904, Nr 51. str. 1590—1594. — 17. Fleischhacker H.: Klinische Haematologie. Wien. 1950. — 18. Forbes G. B.: Autohaemagglutination and Raynaud's phenomenon. Brit Med. J. 7947, Nr 4504, str. 598—601. — 19. Frada G.: sur la pathogénie de l'hémolyse du favisme. Le Sang, 1950, Nr 3, str. 227—229. — 20. Gaffney i Sachs, cyt. wg Forbes G. B. Brit. Med. J. 1947, 4504 598 — 21. Griffitts J. J.: Agglutination and agglutin- „blocking" property from known cases of brucellosis. Publ. Halth Rep. 1947, Nr 62, str. 865—867. — 22. De Govin E. L., Harding C. R. and Alsever J. B.: Blood Transfusion. Philadelphia et London 1949. — 23. Gerwelowa H.: Wartość próby Coombs'a w anemiach hemolitycznych w świetle własnych spostrzeżeń Nowiny Lekarskie, 1950, Nr 19/20. str. 283—289. — 24. Ham i Castle cyt. wg Heilmayer L.: Le Sang. 1950 Nr 2. str. 232. — 25. Heilmayer L.: Die hämolytische Anämien. Le Sang, Nr 2, str. 232—239. — 26. Heilmayer L. i Hahn J.: cyt. wg Heilmayer L. Le Sang, Nr 2. str 232. — 27. Hirszfeld L.: Patologia ciąży w świetle serologii. Pierwszy Ogólnopolski Zjazd Hematologów w Krakowie, 28 maja 1950. — 28. Hirszfeld L. i Białosuknia W. cyt. wg Ber A. i Stetkiewicz S.: P. T. L., 1950. Nr 19, str 725—732. — 29. Kubiczek M.: Zagadnienie mechanizmu patogenetycznego ostrych białaczek w związku z własnymi spostrzeżeniami poczynionymi w przebiegu leczniczego zastosowania wykrwiennego przetaczania krwi w tym cierpieniu. Przegląd Lekarski 1949, Nr 1, str. 11—18. — 30. Kubiczek M., Kirchmayer S. i Bromowiczowa K.: Leukoliza jako jeden z czynników patogenetycznych ostrych białaczek. Pierwszy Ogólnopolski Zjazd Hematologów w Krakowie, 28 maja 1950. — 31. Lenman J. T., Bierman R. and Byron R. L. jr.: Transfusion of leukemic leukocytes in man. Blood, 1950, Vol. V, Nr 12 str. 1083—1086. — 32. Legeżyński S.: Wypowiedź w dyskusji na posiedzeniu Krak. Tow. Lek. 14. III. 1951. — 33. Nazarietjan E. Przetaczanie krwi w przypadkach niedokrwistości hemolitycznej. Sowietskaja Medicina, 1949, Nr 6, str. 23—25. — 34. Oberling, Bernhard i Baunsteiner, cyt. wg Chevallier P.: Les virus des leucoses. Le Sang, 1950 Nr 6, str. 517—518. — 35. Piney A.: Aequired haemolytic anaemia. Le Sang. 1950, Nr 3, str. 229—232. — 36. Quattrin N.: Myélose erythrémique avec positivité du test de Coombs. Schweiz. med. Wschr. 1949, Nr 36, str. 835—836. — 37. Szklar B. S. cyt. wg Shklyar B. S.: Me-

chanizm autoaglutynacji krwinek czerwonych. Kliniczeskaja Medicina 1948. Nr 26/1, str. 83—89. — 38. v. Schulthess G.: Der Typus Loutit, eine neue Form von erworbener hämolytischer Anämie. Acta Haematologica. 1949, Vol. II, Fasc. 1, str. 28—33. — 39. Siebens A. A., Zinkham W. H. and Wagley Ph. F.: Observation on the Mechanism of Hemolysis in paroxysmal (cold) Hemoglobinuria. Blood. 1948, Vol. III, Nr 12, str. 1367—1380. — 40. Singer K. and Motulsky A.: The de veloping (Coombs) test in spherocytic hemolytic anemias. J. Lab. Clin. Med. 1949. T. 34. str. 768—770. — 41. Stas D. and Bullowa J.: Cold Hemagglutination with symetric Gangrene of the Tips of the Extremities. Arch. Int. Med. 1943, Nr 72, str. 560—510. — 42. Tischendorf W.: Hämolytische Anaemien unter der Einwirkung atypischer Agglutinine und Hämolysine. Le Sang, 1950. — 43. de Vries S. I.: Experimental Hemolytic Anemia by Lysolecithin. Le Sang. 1950, Nr 3 str. 278—282. — 44. Wiener A. S.: Longevity of the erythrocyte. J. A. M. A. 1934. 102 str. 1779—1781. — 45. Wiener A. S.: Blood Groups and Transfusion. Illinois. 1946.

Dr med. ZYGMUNT HANICKI Kraków
Dr med. EDWARDA PAJĄKOWA

Znaczenie prób biologicznych w rozpoznawaniu schorzeń z grupy krwawiączek

(Z II Kliniki Chorób Wewn. A. M. w Krakowie. Kierownik: Prof. dr. Tadeusz Tempka).

Badania lat ostatnich wykazały, że schorzenia rozpoznawane do tej pory jako krwawiączka (haemophilia vera) wykazują niekiedy cechy, które zmuszają do zrewidowania dotychczasowych poglądów na istotę tego schorzenia. W następstwie tego rozmaici badacze wydzielili osobną grupę schorzeń z zaburzeniami w zakresie krzepnięcia krwi, mianowicie grupę krwawiączek, gdzie obok najczęściej spotykanej krwawiączki prawdziwej znalazły się jednostki chorobowe o bardzo podobnym przebiegu klinicznym, lecz innym mechanizmie etiopatogenetycznym. Możliwości rozpoznawcze, o których wspomniano wyżej mają jednak nie tylko znaczenie odnośnie do badań nad etiopatogenezą krwawiączek i mechanizmami rządzącymi procesem krzepnięcia krwi, ale również praktyczne, gdyż pozwalają na właściwe rokowanie i niekiedy odpowiedniejsze leczenie.

Do niedawna jeszcze kryteria stosowane w rozpoznawaniu krwawiączki ograniczały się do stwierdzenia klasycznej trójcy, a mianowicie: 1) zmiany w zakresie układu hemostatycznego w postaci przedłużenia czasu krzepnięcia, przy zachowanej prawidłowej kurczliwości skrzepu, prawidłowym czasie krwawienia, ujemnym objawie opaskowym oraz prawidłowej ilości płytek krwi, 2) częste i uporczywe krwawienia, szczególnie dostawowe, wreszcie 3) podobne objawy chorobowe występujące w dużym procencie przypadków u męskich członków rodziny chorego.

Przekonano się jednak, że kryteria te nie są wystarczające, ponieważ stwierdzono, że istnieją, rzadkie wprawdzie, postaci krwawiączki, przebiegające pod względem klinicznym tak samo, jak krwawiączka prawdziwa, które po zastosowaniu badań laboratoryjnych specjalnych wykazują pewne odmienne cechy.

Nie mamy zamiaru przedstawiać na tym miejscu znanych i licznych teorii dotyczących mechanizmów krzepnięcia krwi, tym bardziej, że zagadnienie to pozostaje do tej pory nieustalone i uchodzić musi za jedno z najbardziej skomplikowanych. Zrozumienie jednak przeprowadzonych przez nas badań hemobiologicznych wymaga przypomnienia, że proces krzepnięcia krwi przebiega w swej I i III fazie pod wpływem reakcji zaczynowych, w fazie zaś II na podstawie praw stechiometrycznych.

Tematem naszej pracy są dwa przypadki, które według dotychczasowych zapatrywań na istotę zaburzeń w mechanizmie krzepnięcia krwi mogłyby uchodzić za klasyczne przypadki krwawiączki (haemophilia vera). Ze względu jednak na pojawiające się doniesienia na temat przypadków schorzenia wykazującego pewien odmienny typ zaburzeń krzepnięcia krwi, staraliśmy się poddać nasze przypadki i w tym kierunku dokładniejszym badaniom. W obu przypadkach mogliśmy na podstawie uprzednich badań wyłączyć zaburzenia w mechanizmie krzepnięcia krwi, będące następstwem braku dostatecznej ilości czynnych jonów wapniowych, niedoboru protrombiny oraz braku fibrynogenu. Zastosowane przez nas próby biologiczne, które miały na celu dokładniejsze wniknięcie w istotę spaczonego mechanizmu krzepnięcia krwi w naszych przypadkach przedstawiają się następująco:

Próba I retrakcji skrzepu wykonana przyrządem pomysłu Pająkowej: u obu chorych zauważyliśmy, że zdolność kurczenia się posiada nie tylko biała, ale również i czerwona warstwa skrzepu, szczególnie w swej części górnej. Zjawisko to tłumaczymy tym, że z powodu przedłużenia czasu krzepnięcia, w słupie krwi, zachodzi opadanie elementów morfotycznych, w wyniku którego część dolna, czerwona zawiera małą stosunkowo ilość osocza.

Próba II podług Guillot, Fiehrera, Souliera: do próbówek zawierających po dwa ml krwi świeżo pobranej dodawano tromboplastynę otrzymaną z mózgu króliczego w ilościach kolejno zmniejszających się. W przypadkach naszych uzyskaliśmy następujące wyniki: krew badana krzepła w temp. 20° C w przypadku I w 3 godziny 19 min., w przypadku II w 2 godziny 55 min. (met. Lee-White)

Jak z wyników próby tej widać, dodanie tromboplastyny skraca wyraźnie czas krzepnię-

cia krwi krwawiączkowej. Dodanie tromboplastyny do krwi o prawidłowym czasie krzepnięcia nie powoduje jego skrócenia.

		przypadek I,	przypadek II
tromboplastyny	10 kropli	1 min.	30 sek.
"	5 "	1 min. 30 sek.	1 min. 15 sek
"	2 "	7 " 20 "	4 " 50 "
"	1 "	21 "	14 "
"	1/2 "	1 godz. 5 min.	27 "
"	1/40 "	2 " 50 "	50 "

P r ó b a III (Guillot, Fiehrer, Soulier): polegała na zmieszaniu 1 ml krwi hemofilika z 9 ml krwi osobnika o prawidłowym czasie krzepnięcia. W obu naszych przypadkach nie stwierdzono przedłużenia czasu krzepnięcia po podaniu krwi hemofilika. W wypadku nadmiaru ciała przeciwskrzeplinowego, na przykład heparyny, prawidłowy czas krzepnięcia ulega wyraźnemu przedłużeniu pod wpływem dodatku krwi hemofilika. Zmienienie proporcji krwi, tzn. dodanie do 9 ml krwi hemofilika 1 ml krwi osobnika o prawidłowym czasie krzepnięcia powoduje wyraźne skrócenie czasu krzepnięcia — w jednym z naszych przypadków z 3 godzin do 12 min. (met. Lee-Whitea).

P r ó b a IV (Castex, Pavlovsky, Soulier) — polega na wykazaniu zmian zachodzących w czasie krzepnięcia w sensie jego przedłużenia po dodaniu do 0,5 ml osocza zadanego 1 kroplą tromboplastyny, 9‰ roztworu cytrynianu sodu w ilościach od 1 do 2 kropli. Uzyskaliśmy następujące wyniki:

0,5 ml osocza z jedną kroplą tromboplastyny krzepło w przypadku I po 30 sek., w przypadku II po 1 min. 15 sek.

	przyp. I.	przyp. II
1 kropla Natr. citr.	1 min. 15 sek.	2,55
2 " " "	2,3 " 35 "	4,05
3 " " "	5 " 15 "	7,30
4 " " "	32 "	12,0

Dodatek tak niewielkiej ilości słabego roztworu cytrynianu sodu do krwi o prawidłowym czasie krzepnięcia nie wpływa na przebieg czasu krzepnięcia w sensie jego przedłużenia.

P r ó b a V Quicka w modyfikacji Hanickiego: tak, jak i w próbie oryginalnej wirowano krew po uprzednim zadaniu jej roztworem cytrynianu sodu. Wirowanie przeprowadzono dwukrotnie. Jedną część krwi wirowano z szybkością 1000 obrotów na minutę, drugą z szybkością 3000/min. Osocze uzyskane z krwi wirowanej wolniej po rekalcyfikacji krzepnie szybciej od osocza wirowanego 3000/min. Wykazanie jednak opisanej różnicy wymaga niejednokrotnie długiego czasu i przeciąga się bardzo. Dlatego też dla jej skrócenia dodaliśmy do każdej z obu porcji po jednej kropli tromboplastyny po zakończeniu wirowania i rekalcyfikowaniu. Uzyskaliśmy przez to znaczne skrócenie czasu krzepnięcia obu osoczy przy równoczesnym zachowaniu różnicy w czasie krzepnięcia pomiędzy nimi. Wytłumaczenie tej różnicy polega na tym, że osocze z krwi wirowanej wolniej zawiera pewną ilość płytek krwi, a więc tym samym tromboplastynę lub też jej aktywatora, natomiast krew wirowana szybciej jest płytek tych pozbawiona. W rezultacie proces krzepnięcia przebiega szybciej w osoczu nie pozbawionym całkowicie płytek. Dodanie tromboplastyny w okresie, kiedy proces krzepnięcia w osoczu wirowanym wolniej już się rozpoczyna, co przejawia się wystąpieniem zamglenia w osoczu, powoduje bardzo szybkie wypadanie włóknika wokół niewidocznych gołym okiem jąder krzepnięcia. W obu naszych przypadkach stwierdziliśmy opisane powyżej różnice.

Dalszych prób, a mianowicie próby Chevalier'a, polegającej na fotograficznym wykazaniu różnicy pomiędzy wyglądem jąder krzepnięcia krwi prawidłowej a krwi krwawiączkowej nie wykonaliśmy, ponieważ nie udało nam się narazie zmontować odpowiedniej aparatury. Nie wykonaliśmy również próby Chargaffa, polegającej na miareczkowaniu salminą krążącej we krwi heparyny, jak również próby chemicznej podług Jaquesa, mającej na celu tak samo wykazanie obecności heparyny. Obu wymienionych badań nie wykonaliśmy z powodu braku odczynników.

Na podstawie opisanych prób ustaliliśmy rozpoznanie, zaliczając oba nasze przypadki w obrębie grupy krwawiączek do krwawiączek prawdziwych. Nie wykazaliśmy bowiem w ramach naszych ograniczonych możliwości badawczych obecności ciała przeciwskrzeplinowego. Wydaje nam się, że wykonanie prób biologicznych w przypadkach klasycznie przebiegającej krwawiączki jest konieczne i że tylko tą drogą możemy się uchronić przed błędem w rozpoznaniu, jak również przed błędnym postępowaniem leczniczym.

PIŚMIENNICTWO:

1. C h e v a l i e r P. G u i l l o t, Q u i v i D., F i e h r e r A.: Le taux d'heparine dans le plasma d'un hemophile. Le Sang 1950, 16/1 46—50 — 2. F i e h r e r A.: L'hemophilie vraie. Paris Médical 1948, 38/16, 202—208. — 3. G u i l l o t M., F i e h r e r A.: Diagnostic biologique differential des hemophilies. Le Sang, nr. 2, 1951. — 4. M a l l a r m e J.: Etudes sur les troubles de la crase sanquine et sur les syndrome hemorrhagique. Act haemat. Karger, vol. I, fasc. 2, 136—139, 1948. — 5. M i n o t G., T a y l o r F.: Haemophilia the clinical use of antyhaemophilic globulin. Ann. of int. Med. Lancaster 26/3, 363—367, 1947. — 6. P a v l o v s k y A.: A contribution to the pathogenesis of haemophilia. Bood 3/5, 247—254, 1950. — 7. J a q u e s L.: The determination of heparin in blood. Acta haemat. Karger, vol. 2, fasc. 3, 188, 1949.

Dr med. STANISŁAW KIRCHMAYER i lek. KRYSTYNA BROMOWICZOWA
Kraków

Zagadnienie patogenezy białaczek w oświetleniu badań autorów krakowskich i własnych obserwacji

(Z II Kliniki Chorób Wewnętrznych A. M. w Krakowie. Kierownik. Prof. dr Tadeusz Tempka).

Patogeneza białaczek jest jeszcze ciągle niewyjaśniona, mimo szeregu badań doświadczalnych i spostrzeżeń klinicznych. Wysuwane są tu liczne hipotezy, z których każda posiada swoich zwolenników.

Tak więc białaczka ostra jeszcze i dziś uważana jest przez część autorów jako odczyn na zakażenie. Zwolennicy tego poglądu opierają się głównie na tym, że w przebiegu zakażeń obserwowane są niekiedy objawy kliniczne, których w pewnym okresie ani klinicznie ani badaniami krwi obwodowej i narządów krwiotwórczych nie możemy odróżnić od białaczki tak, że dopiero dalszy przebieg umożliwia nam rozpoznanie. Za takim ujęciem sprawy mogłoby przemawiać i to, że białaczkę kur udaje się przeszczepiać za pomocą podania dożylnego wolnych od komórek przesączów tkankowych (Deglmann 1937, Bock 1937). Jednakże te wyniki doświadczalne mogą być tłumaczone przez zwolenników teorii nowotworowego pochodzenia białaczek obecnością w tych wyciągach ciał blastomogenicznych, o których jeszcze poniżej będzie mowa. Teoria zakaźna białaczki zyskuje dziś pewne potwierdzenie w świetle doniesień Oberlinga, Bernharda i Braunsteinera (1950), mianowicie autorzy ci, pracując przy użyciu mikroskopu elektronowego, zaobserwowali w obrębie krwinek białych białaczkowych twory, które skłonni są uznać za wirusy. Charakter wirusowy tych tworów nie został jednak udowodniony, stąd też trudno tu mówić o ich roli etiologicznej. Wreszcie szereg obserwacji klinicznych nie godzi się z omawianym zapatrywaniem. Tak więc kobiety chore na białaczkę rodzą dzieci zdrowe, a występowanie białaczki u osobników stale stykających się ze sobą również nie było notowane. Ponadto badania doświadczalne, którymi posługują się zwolennicy teorii nowotworowego pochodzenia białaczek stoją w sprzeczności z hipotezą zakaźnej etiologii tego schorzenia.

Teoria nowotworowego charakteru białaczek ma dziś najwięcej zwolenników, a przyjęta jest powszechnie przez badaczy radzieckich, głównie w związku z wynikami badań Bohomolca, Szabada a ostatnio Bagdasarowa Należy tu podkreślić, że Szczastnyj jeszcze w 1875 r. wyraził pogląd, że białaczki są schorzeniami natury nowotworowej. Pogląd ten opiera się dziś na pokaźnej ilości istotnie przekonywujących dowodów. Tak więc podkreśla się, że komórka białaczkowa wykazuje podobne do nowotworowej zjawiska biochemiczne, ten sam charakter wzrostu, cechujący się zahamowaniem różnicowania i dojrzewania. Komórki białaczkowe mają pewne wspólne z komórkami nowotworowymi cechy morfologiczne, jak np. niestosunek jądra do cytoplazmy, nierównomierne rozmieszczenie bazochromatyny, nieprawidłowe postacie podziałowe a wreszcie posiadają niekiedy tylko połowę chromosomów. Bardzo poważnym dowodem są tu powszechnie znane badania, w których ciałami rakotwórczymi, jak np. benzolem, indolem potrafiono u zwierząt doświadczalnych wywołać raz zmiany nowotworowe złośliwe, a drugim razem białaczki. Wreszcie benzol, który bezsprzecznie jest ciałem rakotwórczym, stanowi czynnik etiologiczny pewnej części występujących u człowieka ostrych białaczek szpikowych (zatrucia zawodowe). Wiemy też, że w zdolności reagowania na ciała rakotwórcze dużą rolę odgrywają właściwości osobnicze konstytucyjne lub nabyte. Zagadnienie to łączy się ściśle z dziedziczną skłonnością do tych schorzeń, na co ostatnio kilkakrotnie zwrócono uwagę w piśmiennictwie kazuistycznym.

Teoria nowotworowego charakteru białaczek zyskuje ostatnio bardzo poważne potwierdzenie w badaniach Bagdasarowa, z którymi mieliśmy się możność zapoznać na I Ogólnopolskim Zjeździe Hematologów Polskich w Krakowie. Otóż autor ten kontynuuje badania Szabada, który w 1938 r. wykazał w narządach chorych na raka ciała rakotwórcze i nazwał je substancjami blastomogenicznymi endogennymi. Bagdasarow działając tymi wyciągami na myszy uzyskiwał raz nowotwory złośliwe, drugim razem białaczki. Ponadto identyczne ciała wykazał w wyciągach z narządów chorych na białaczkę. Podkreśla on, że niezależnie od tego, czy wyciągi sporządzano z narządów zmarłych na ostrą czy na przewlekłą szpikową czy limfatyczną białaczkę można było u myszy wywołać nimi bądź zmiany nowotworowe złośliwe, bądź białaczkę i to zawsze jednego typu. Wyniki te zdaniem autora stanowią bezsporny dowód jednolitości patogenezy ostrych i przewlekłych białaczek.

Przeciwnicy teorii nowotworowej, nawiasem mówiąc coraz mniej liczni, podkreślają jako istotną różnicę między nowotworami złośliwymi a białaczkami to, że te ostatnie stanowią schorzenia układowe, a ponadto nie wykazują skłonności do nacieczenia narządów. Jednakże wydaje się nam, że zastrzeżenia te nie są istotne, gdyż obserwowane są obrazy kliniczne stanowiące przejście między białaczką jako schorzeniem układowym a schorzeniami nowotworowymi. Należy tu wymienić lymphosarcoma i leuco-

sarcoma. Były np. opisywane przypadki lymphosarcoma, w których początkowo mieliśmy do czynienia z naciekowym rozrostem odosobnionego guza, a w przebiegu obserwacji klinicznej dochodziło do uogólnionej białaczki limfatycznej. Podkreślana tu różnica między białaczkami a nowotworami wydaje się posiadać raczej charakter ilościowy, tłumaczący się odmienną reaktywnością tkanki krwiotwórczej. Z drugiej strony w zejściowych okresach nowotworów złośliwych dochodzi do tak znacznego uogólnienia się sprawy, że moglibyśmy z pewnymi zastrzeżeniami przeprowadzać analogię z białaczką. Przykładem tego może być przypadek przedstawiony przeze mnie (Kirchmayer) w 1948 r. w Krakowskim Towarzystwie Lekarskim. Chodziło tu o chorą na raka gruczołu tarczykowego, u której doszło do tak licznych przerzutów do całego aparatu kostnego, że można było mówić o rozlanym nacieczeniu nowotworowym szpiku kostnego. W obrazie mielogramu stwierdzono bardzo liczne komórki nowotworowe, a ponadto wykazano je również we krwi obwodowej. Chorą tę przedstawiałem jako przypadek „karcinocytemii". O rozlanym nacieczeniu nowotworowym szpiku kostnego w przebiegu raka piersi (jednak bez karcinocytemii) donoszą również Giraud, Cazal i Maleki (1947 r.). Wydaje się nam, że białaczka jest schorzeniem tylko w tym sensie układowym, że specjalne właściwości narządów krwiotwórczych (a więc zdolność przechodzenia elementów komórkowych tych narządów do krwi krążącej) warunkują bardzo szybkie tworzenie się przerzutów w zakresie całego układu.

Najpoważniejszy i może jedyny zarzut w stosunku do teorii nowotworowego charakteru białaczek stanowić mogą badania Israëls'a (1940 r.), który wykazał, że białaczkowe komórki szpikowe hodowane „in vitro" rozwijają się do dojrzałych normalnych granulocytów. Wyniki badań Israëls'a potwierdzają inni autorzy, jak Fieschi i Astaldi (1947 r.), którzy stwierdzają, że postacie młode granulocytów z przypadków białaczki przewlekłej dojrzewają w kulturze do postaci dojrzałych. Nie dotyczy to jednak paramieloblastów z przypadków białaczki ostrej, co nie stanowi zdaniem Fieschi i Astaldi'ego odrębności patogenetycznej obu tych schorzeń, a znajduje wytłumaczenie w tym, że czynnik białaczko-twórczy uszkodził w przypadku białaczki ostrej komórkę młodą, w okresie, w którym nie ma ona jeszcze określonego kierunku rozwojowego. Badania te pozwalają przypuszczać, że w ustroju chorego na białaczkę działa stale jakiś czynnik hamujący i spaczający prawidłowy rozwój komórek macierzystych.

W świetle tych badań, jak również w świetle badań nad wpływem patogenetycznym konfliktu serologicznego na powstawanie erytroblastozy płodowej (która przecież jeszcze niedawno uważana była za pierwotne schorzenie układu erytroblastycznego, stanowiące odpowiednik białaczki), poglądy i doświadczenia poniżej przytaczane nabierają właściwego znaczenia.

. Tak więc autorzy krakowscy Kubiczek i Aleksandrowicz ujmują zagadnienie białaczki pod zupełnie nowym kątem widzenia. O ile w dotychczasowym ujęciu białaczka byłaby wyrazem pierwotnie spaczonej czynności szpiku kostnego, to autorzy ci wyrażają przypuszczenie, że w mechanizmie patogenetycznym białaczki odgrywać może rolę czynnik obwodowy i że białaczka jest zapewne wyrazem odczynu szpikowego na nadmierny rozpad ciałek białych na obwodzie. Tę śmiałą i do pewnego stopnia rewolucyjną hipotezę postawił pierwszy Kubiczek w 1949 r. w związku ze spostrzeżeniami nad zachowaniem się ciałek białych we krwi obwodowej, w czasie i po przetaczaniu wymiennym krwi u chorego na ostrą białaczkę niezróżnicowano-komórkową. W czasie tego zabiegu, jak i po zabiegu ilość ciałek białych we krwi nie zwiększyła się, jak również nie pojawiły się granulocyty, mimo że choremu podano wiele litrów krwi zawierającej prawidłową ich liczbę. Zdaniem Kubiczka w ostrej białaczce szpikowej zachodzą być może procesy o nieznanym bliżej mechanizmie wiodącym do masowego niszczenia krwinek białych (granulocytów) we krwi obwodowej. Pierwszy też Kubiczek wprowadza pojęcie leukolizy, która odnośnie ciałek białych byłaby odpowiednikiem hemolizy ciałek czerwonych. Sam proces hiperana- i metaplazji układu szpikowego granulocytów byłby tu wyrazem nieprawidłowej odnowy szpiku stanowiącej odczyn na leukolizę obwodową.

Hipotezę Kubiczka przyjął i rozpracował Aleksandrowicz w 1949 i 1950 r. Aleksandrowicz twierdzi również, że mechanizm patogenetyczny ostrej białaczki szpikowej łączy się ściśle z wyrównawczym przerostem układu granulocytów w następstwie ich rozpadu we krwi obwodowej. Za takim ujęciem patogenezy białaczki ostrej szpikowej przemawia zdaniem Aleksandrowicza szereg spostrzeżeń. I tak 1) ostra białaczka szpikowa poprzedzana jest zawsze przez granulocytopenię (a nawet zdaniem autora agranulocytoza jest wstępnym okresem ostrej białaczki szpikowej; 2) ostrą białaczkę szpikową można wywołać doświadczalnie za pomocą benzenu, który według Aleksandrowicza działa tu granulocytolitycznie; 3) następstwem zatrucia zawodowego benzenem jest niekiedy ostra białaczka szpikowa; 4) w przypadkach ostrej białaczki szpikowej wprowadzenie dużej ilości granulocytów przy przetaczaniu wymiennym krwi nie po-

woduje nawet przemijającego zwiększenia granulocytów we krwi obwodowej (Kubiczek); 5) surowica chorych na ostrą białaczkę szpikową zawiera peroksydazy, które zapewne pochodzą z rozpadłych granulocytów; 6) surowica chorych na ostrą białaczkę szpikową powoduje „in vitro" szybszy rozpad prawidłowych granulocytów niż surowica osobnika zdrowego. Zawiera więc zapewne „czynnik granulocytolityczny". Te własności surowicy chorych na ostrą białaczkę szpikową miały być wykazane przez współpracowników Aleksandrowicza — Blicharskiego i Miklaszewską. Wg Aleksandrowicza krótko powyżej przedstawione momenty upoważniają go do określenia ostrej białaczki szpikowej mianem „choroby granulocytolitycznej".

Rzucona przez Kubiczka, podjęta i rozpracowana przez Aleksandrowicza a krótko powyżej przedstawiona teoria patogenezy białaczki ostrej szpikowej posiada ogromne znaczenie, gdyż kieruje uwagę badaczy na czynniki obwodowe, które bezsprzecznie dotychczas niesłusznie były pomijane w badaniach związanych z tym zagadnieniem. Teoria ta jak każda nowa hipoteza nasuwać może szereg wątpliwości czekających na rozwiązanie. Tak więc zdaniem Mallarmé (1947 r.) poprzedzająca często ostrą białaczkę szpikową granulocytopenia jest jedynie wyrazem zahamowania dojrzewania elementów morfotycznych układu granulocytów. Zahamowanie to wyprzedza właściwą hiperplazję tego układu. Wreszcie, jeżeli istotnie agranulocytoza jest wstępnym okresem ostrej białaczki szpikowej, to powinniśmy tu w konsekwencji poglądów Aleksandrowicza wykazać również zwiększoną zdolność granulocytolityczną surowicy. Jednakże badania nasze, przeprowadzone wprawdzie tylko w jednym przypadku agranulocytozy, nie wskazują na to, by surowica z tych przypadków miała powodować szybszy rozpad zawieszonych w niej zdrowych granulocytów. Należy przypuszczać, że ostatnie prace szkoły Aleksandrowicza przeprowadzane na dużym materiale i przy zastosowaniu doskonałej techniki zdają się jednak wskazywać bezspornie na obecność czynnika granulocytolitycznego u szeregu chorych na agranulocytozę. Wypada podkreślić, że brak narazie dowodów do przyjęcia, aby benzol miał w przypadkach przewlekłych zatruć zawodowych powodować granulocytolizę, natomiast pamiętać musimy, że doświadczalnie wykazano jego własności rakotwórcze. Ponadto, jakby to wynikało z badań autorów amerykańskich Lenmana, Biermana i Byrona jr., utrzymująca się u osobników chorych na białaczkę ostrą szpikową w przebiegu przetaczania wymiennego granulocytopenia nie może świadczyć o istnieniu czynnika powodującego wzmożony rozpad granulocytów. Autorzy ci podawali osobnikom chorym na raka olbrzymie ilości ciałek białych (krew białaczkowa wzbogacona w ciałka białe) drogą wlewań do żyły szyjnej. Równocześnie pobierali kateterem krew z komory prawej i krew tętniczą z jednej z tętnic obwodowych. Otóż okazało się, że krew pochodząca z komory prawej zawierała ciałka białe w ilości odpowiadającej ilości białek wprowadzonych do żyły szyjnej, natomiast krew tętnicza zawierała stale normalną ilość ciałek białych, odpowiadającą mniej więcej wartościom ustalonym przed rozpoczęciem doświadczenia. Autorzy wysnuwają stąd słuszny wniosek, że ta olbrzymia ilość wprowadzonych granulocytów została natychmiast i bez reszty zatrzymana w śródbłonkach naczyń płucnych. Badania te zyskują pełne potwierdzenie w doświadczeniach przeprowadzonych na zwierzętach przez Waisbergera, Heinle'go i Hannaha. Autorzy ci, wprowadzając dożylnie królikom granulocyty znakowane radioaktywnym fosforem, stwierdzili, że gromadzą się one w śródbłonkach naczyń płucnych, a częściowo w świetle naczyń włosowatych płuc znajdują się olbrzymie ilości ciałek białych, które — co dziwniejsze — nie spowodowały żadnych objawów ubocznych, a więc obrzęków czy też tworzenia się włóknika. Jakby więc z tego wynikało, istnieje bardzo precyzyjny mechanizm warunkujący stały poziom ciałek białych we krwi obwodowej. W mechanizmie tym istotną i główną rolę odgrywają śródbłonki naczyń płucnych. Brak zwiększenia się ilości ciałek białych we krwi obwodowej w następstwie przetaczania wymiennego u chorych na ostrą białaczkę szpikową nie jest więc wyrazem rozpadu granulocytów pod wpływem wykazywanego przez Aleksandrowicza „ciała granulocytolitycznego", ale raczej normalnym zjawiskiem regulacji leukocytozy na ustalonym pierwotnie poziomie. Za takim ujęciem sprawy przemawia naszym zdaniem również i to, że w przebiegu przetaczania wymiennego u chorych na ostrą białaczkę szpikową nie stwierdza się we krwi obwodowej zwiększonej ilości cieni komórkowych, które musiałyby tu się znajdować, gdyby zachodził proces leukolizy.

Powstaje obecnie pytanie, jaką rolę w ustroju, a w szczególności w mechanizmie patogenetycznym białaczki ostrej szpikowej odgrywać może wspomniany „czynnik granulocytolityczny". Rozpatrując to zagadnienie pamiętać należy, że różnego rodzaju ciała odpornościowe, czy też zaczyny stwierdzane w surowicy mogą wywierać działanie tylko „in vitro", natomiast nie będą działać „in vivo", być może w związku z mechanizmami ochronnymi, jakimi rozporzą-

dza żywy ustrój. Tak na przykład niejednokrotnie stwierdzamy „in vitro“ ciała hemolizujące u osobnika, który nie wykazuje żadnych uchwytnych znamion wzmożonego rozpadu krwinek. Jest więc rzeczą możliwą, że ciało granulocytolityczne przyjmowane przez Aleksandrowicza nie działa granulocytolitycznie w ustroju. Zagadnienie to będzie można naszym zdaniem rozstrzygnąć, wprowadzając osobnikowi choremu np. na raka surowicę chorego na ostrą białaczkę szpikową. Jeżeli w następstwie tego zabiegu spostrzeżemy wyraźniejszy spadek ilości ciałek białych, będziemy mogli przypuszczać, że surowica pochodząca od chorego na ostrą białaczkę szpikową istotnie zawiera ciało działające „in vivo“ granulocytopenicznie. Badania takie są w toku. Dodatni wynik nie przemawiałby tu zresztą za tym, że ciało to działa w ustroju granulocytolitycznie, ale raczej niejako opsonizująco, usposabiając ciałka białe do ich zatrzymywania przez śródbłonki naczyń płucnych. Tego rodzaju tłumaczenie działania ciała granulocytolitycznego „in vivo“ wydaje się o tyle słuszne, że np. hemolizyny lub aglutyniny również „in vivo“ mogą działać opsonizująco, jak to wykazał Altman i Schurbothe. Ponadto śródbłonki płucne, jakby to wynikało z przytaczanych badań, odgrywają tak poważną rolę w normowaniu ilości ciałek białych, że chwilowy rozpad granulocytów we krwi obwodowej byłby zapewne wyrównany tym potężnym czynnikiem regulacyjnym.

Zagadnienie mechanizmu patogenetycznego białaczek łączy się ściśle z zagadnieniem jednolitości patogenetycznej białaczki ostrej i przewlekłej. O ile, jak to powyżej podkreśliłem, szkoła radziecka stoi na stanowisku jednolitości patogenetycznej obu tych postaci białaczki, to zdaniem Aleksandrowicza mamy tu do czynienia z dwoma schorzeniami diametralnie różnymi o zupełnie odmiennym mechanizmie patogenetycznym. Dowodem na to byłoby jego zdaniem między innymi i to, że w surowicy białaczki przewlekłej nie stwierdził on czynnika granulocytolitycznego, a przeciwnie doszedł do wniosku (na podstawie badań przeprowadzonych z Miklaszewską), że surowica ta hamuje „in vitro“ rozpad ciałek białych.

Innego rodzaju badania nad wpływem swoistych, obwodowych, czynników białaczkotwórczych przeprowadzili Oliva i Tramontana. Wstrzykując dożylnie surowicę chorych na białaczkę przewlekłą osobnikom nie cierpiącym na białaczkę wykazali oni we krwi obwodowej odbiorców zwiększoną ilość ciałek białych i to w przypadku użycia surowicy pochodzącej od chorych na białaczkę limfatyczną — limfocytów, a w przypadku użycia surowicy pochodzącej od chorych na białaczkę szpikową — granulocytów. Z całą pewnością nie odgrywał tu roli czynnik hamujący rozpad ciałek białych, obecność bowiem postaci młodych, a więc mielocytów czy limfoblastów świadczyła o pobudzeniu właściwych narządów krwiotwórczych. Zdaniem Olivy i Tramontany wchodzi tu w grę ciało będące wytworem rozpadu ciałek białych, stanowiące rodzaj nekrohormonu działającego pobudzająco na odpowiedni układ krwiotwórczy. Ciało to jest według wspomnianych autorów włoskich unieczynniane naświetlaniem promieniami Roentgena.

Wypada wreszcie wspomnieć o badaniach Millera i Turnera przeprowadzonych w 1943 r. i 1944 r. Autorzy ci podają, że udało im się uzyskać z moczu chorych na białaczkę ciała swoiste limfo- i leukotwórcze, które wstrzyknięte królikom powodują wyraźny odczyn białaczkowy limfatyczny lub szpikowy. Czynnik leukotwórczy pobudza wg Turnera i Millera układ szpikowy leukoblastyczny, nie powoduje jednak dojrzewania wchodzących w jego skład elementów komórkowych, przyspiesza natomiast dojrzewanie elementów układu limfatycznego. Przeciwnie działa czynnik limfotwórczy, pobudzając rozmnażanie elementów komórkowych układu limfatycznego i dojrzewanie elementów układu leukoblastycznego. U chorych na ostrą białaczkę szpikową miałby występować tylko czynnik leukotwórczy, u chorych na ostrą limfatyczną białaczkę tylko czynnik limfotwórczy. Natomiast u chorych na białaczkę przewlekłą szpikową występują oba czynniki z przewagą leukotwórczego, u chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną również oba czynniki, jednak z przewagą limfotwórczego. U osobników normalnych oba czynniki znajdują się w równowadze. W świetle tych badań poszczególne postacie białaczki byłyby więc wyrazem zaburzeń we wzajemnym stosunku ilościowym obu omawianych czynników.

Wszystkie powyżej przytaczane badania nad wpływem czynników obwodowych na mechanizm patogenetyczny białaczek nie zostały dotychczas potwierdzone, a wyniki uzyskane przez Turnera i Millera są już podawane w wątpliwość przez Whitby i Britton'a. Mianowicie autorzy ci, opierając się na badaniach Turnera i Millera, przetaczali krew pochodzącą od chorego na przewlekłą białaczkę limfatyczną choremu na ostrą białaczkę szpikową, przypuszczając, że wprowadzając czynnik limfotwórczy przyspieszą dojrzewanie elementów układu granulocytów i tym samym uzyskają widoczną poprawę stanu chorego. Jednakże wyniki tych prób były negatywne, co zdaniem wymienionych autorów podważa wyniki uzyskane przez Millera i Turnera.

Z tego krótkiego przeglądu ostatnich badań nad mechanizmem patogenetycznym białaczki wynika jasno, że między osiągnięciami poszcze-

gólnych autorów istnieją poważne rozbieżności, że w szczególności wysuwane ostatnio zagadnienie wpływu patogenetycznego czynników obwodowych dalekie jest jeszcze od ostatecznego rozwiązania. Niemniej jednak nie należy nie doceniać znaczenia tych badań, które właściwie znajdują się dopiero w punkcie wyjściowym, wymagają doświadczeń uzupełniających, a ponadto szeregu kontrolnych. W tej myśli przystąpiliśmy do badań, w których postanowiliśmy skontrolować wyniki Olivy i Tramontany. Wprawdzie praca nasza jest dopiero zapoczątkowana, to jednak postanowiliśmy podać wyniki dotychczasowych doświadczeń choćby z tego względu, że zagadnieniem mechanizmów obwodowych w białaczkach zajmuje się kilka ośrodków badawczych tak, że szybkie wzajemne informowanie o przebiegu prac wydaje się celowe.

Pierwsze badania przeprowadziliśmy na 2 królikach, którym wstrzyknęliśmy dożylnie po 4 ml osocza cytrynianowego pochodzącego od chorych na przewlekłą białaczkę szpikową dotychczas nieleczoną. U królika nr 1 leukocytoza wynosiła przed zastrzykiem 9.050, u królika nr 2 — 8,700 (średnia z trzech obliczeń). Po wykonaniu wstrzyknięcia badaliśmy leukocytozę u obu królików we krwi obwodowej, której próbki pobieraliśmy przez nakłucie żyły usznej w odpowiednich odstępach czasu. Uzyskane wyniki przedstawiają się następująco:

królik nr 1	po 1 h— 3.700	królik nr 2	po 1 h—3,200
	po 2 h— 6.300		po 2 h—7 000
	po 3 h— 7.700		po 6 h—9 000
	po 14 h—10.500		po 12 h—9 200
	po 18 h—10.000		po 14 h—8 700

Wyniki te, jak widać, nie pokrywają się z doniesieniami Olivy i Tramontany. U obu królików wystąpiła początkowo leukopenia, natomiast między 6 a 14 godziną po zabiegu ilość ciałek białych tylko nieznacznie przekroczyła wartości wyjściowe tak, że wyniku nie możemy uznać za dodatni, biorąc pod uwagę możliwość błędu. Wychodząc z założenia, że — a na to wskazywałyby badania Krzyżanowskiego i Van Ove'go — ilość ciałek białych może ulegać nawet u zupełnie zdrowych osobników dużym wahaniom liczbowym, w krótkich, bo kilkuminutowych odstępach czasu, uważaliśmy, iż samo badanie ilości ciałek białych we krwi obwodowej nie posiada właściwej wartości. Dlatego postanowiliśmy badać zachowanie się szpiku kostnego, gdyż stwierdzenie tu odpowiedniego przesunięcia w kierunku postaci młodych byłoby najlepszym dowodem słuszności twierdzeń Olivy i Tramontany. Ponieważ przy próbach nakłuwania szpiku kostnego królików nasunęły się nam duże trudności techniczne, postanowiliśmy wykonać odpowiednie doświadczenie na człowieku. W tym celu wstrzyknęliśmy chorej na raka płuc 30 ml osocza cytrynianowego pochodzącego od chorej na przewlekłą białaczkę szpikową, dotychczas nieleczoną. Przed zabiegiem oznaczyliśmy leukocytozę we krwi obwodowej, obraz krwi oraz mielogram. Te same badania wykonaliśmy u chorej w 6 godzin po zabiegu i po upływie 3 dni. Uzyskane wyniki przedstawiamy na poniżej zamieszczonej tablicy.

	przed zabiegiem	6 godz. po zabiegu	w 3 dni po zabiegu
ilość c. białych w krwi obwodowej	8,100	6,100	7,200
obraz c. białych:			
pałeczkowatych	6 %	9%	—
wielopłat. obojętn.	89 %	82%	—
wielopłat. kwasochł.	—	2%	—
monocytów	1 %	0%	—
limfocytów	4 %	7%	—
mielogram:			
pronormoblastów	0,5%	0%	
normoblast. zasad.	2,5%	3,5%	4,5%
normoblast. wielobarwn.	3,5%	5,5%	5,0%
normoblast. kwasochłon.	5,0%	5,5%	5,5%
mieloblastów	0,5%	0,5%	1,0%
promielocyt.	3 5%	4.0%	2,0%
mielocyt. obojętnochłonne	12 0%	15,5%	7,0%
mielocyt. kwasochłonne	0,0%	0,5%	0 0%
metamielocyt. obojętnochł.	10,0%	17,5%	11,5%
metamielocyt. kwasochłonne	1,0%	0,0%	0,5%
pałeczkowate obojętnochł.	20 0%	16,5%	18,5%
pałeczkowate kwasochłonne	0,5%	0,0%	0,0%
wielopłat. obojętnochłonne	26,5%	21,0%	30 5%
wielopłat. kwasochłonne	0,5%	1,0%	1,5%
limfocyty	1,0%	0,5%	1,5%
monocyty	0 0%	0.0%	0;0%
kom. limfoid. siateczki	3 0%	1,0%	4,5%
histiocyty	1,0%	1,0%	0,5%
kom. plazmatyczne	1,0%	2,0%	1.5%
megakariocyty	0.5%	0.5%	0,0%
nagie jądra	2,0%	0,5%	1,5%
cienie komórkowe	5,5%	3,5%	2,5%

Tak więc i w tym wstępnym badaniu wyniki nasze nie pokrywają się z doniesieniami Olivy i Tramontany. W 6 godzin po zabiegu ilość ciałek białych we krwi obwodowej raczej obniżyła się, a w obrazie ciałek białych nie nastąpiły istotne przesunięcia. Również w obrazie szpiku kostnego nie stwierdzamy takich zmian, które mogłyby przemawiać za wyraźniejszym wpływem przeprowadzonego zabiegu na układ leukoblastyczny. Zaznacza się tu wprawdzie pewne przesunięcie w kierunku postaci młodszych, jest ono jednak bardzo słabo wyrażone i być może zależy od nieswoistego bodźcowego działania podanego osocza.

Nie wysnuwamy ostatecznych wniosków na podstawie skąpej liczby wykonanych badań. Postaramy się przeprowadzić dalsze doświadczenia kontrolne. Wydaje się jednak, że Oliva i Tramontana, którzy nie badali zachowania się szpiku kostnego, nie uwzględnili przy ocenie uzyskanych wyników fizjologicznych wahań w składzie i ilości krwinek białych we krwi obwodowej (Krzyżanowski, van Oye).

PIŚMIENNICTWO:

Aleksandrowicz J.: Przegl. Lek. 1949 Nr 15—16 str. 562—563. — Aleksandrowicz J.: P. T. L. 1949, Nr 45. str. 1556—1558. — Aleksandrowicz J.: Pierwszy Ogólnopolski Zjazd Hematologów 1950. — Altmann i Schubothe: cyt. wg Heilmayer L. Le Sang 1950, Nr 2, str. 232. — Bagdasarow A. A.: Szpital. Polskie 1950 T. III, Nr 2—3, str. 339—353. — Blicharski J.: cyt. wg Aleksandrowicza J.; P. T. L. 1949, Nr 2, str. 232. — Fieschi A. et Astaldi G.: Le Sang 1947 Nr 5. str. 261—269. — Giraud G., Cazal P. et Maleki A.: Le Sang 1947, Nr 2, str. 81—85. — Kirchmayer S.: Krak. Tow. Lekarskie 1948. — Kubiczek M.: Przegl. Lek. 1949 Nr 1, str. 5—7. — Kubiczek M., Kirchmayer S. i Bromowiczowa K.: Pierwszy Ogólnopolski Zjazd Hematologów 1950. — Lenman J. T. Bierman R. and Byron R. L. jr.: Blood 1950 Nr 12 str. 1083—1090. — Mallarmé M. J.: Le Sang 1947, Nr 1. str. 43—44. — Miklaszewska J.: cyt. wg Aleksandrowicz J.; P. T. L. 1949, Nr 15—16, str. 563. — Miller F. R. and Turner D. L.: Amer. J. med. Sci. 1943, Nr 203, str. 146. — Oliva G. und Tramontana F. Schw. Med. Wschr. 1950, Nr 12 str. 328. — van Oye E: cyt. wg Tempka T. Szpital. Polskie. 1950 T. III, Nr 2—3, str. 400. — Whitby L. and Britton C. J.: Disorders of the Blood. London 1947. — Weisberger A. S.. Heinle R. W. and Hannah R.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1949, 70/4, 749, cyt. wg Med. Exc. (inter) 1949. vol. III Nr 12. — Tempka T.: Szpital. Polskie. 1950, T. III, Nr 2—3 str. 353—407. — Krzyżanowski M.. cyt. wg Tempka T.: Szpit. Polskie 1950 T. IIII Nr 2—3.

Mgr JADWIGA JURANDOWA Kraków

Badania nad składem chemicznym i własnościami biologicznymi borowiny krynickiej

(Doniesienie I)

(Z II Kliniki Chorób Wewnętrznych Akademii Med Kierownik: Prof. dr Tadeusz Tempka).

Borowinami nazywamy torfy używane do celów leczniczych. Torfy są to złoża powstające w procesie butwienia, t.j. beztlenowego rozkładu obumarłych roślin bagiennych posiadające w postaci naturalnej konsystencję lepką i plastyczną na skutek dużej zawartości wilgoci i wysoko cząsteczkowych związków organicznych. Proces butwienia zachodzi pod wpływem czynników fizyko-chemicznych i biologicznych i polega na stopniowej odbudowie naturalnych składników organicznych na związki coraz uboższe w tlen i wodór a bogatsze w węgiel i azot. Proces ten zwiemy również procesem mineralizacji lub zwęglenia.

W związku z tym, że borowiny są produktem nieukończonego procesu mineralizacji, zawierają w swym składzie chemicznym olbrzymie bogactwo związków organicznych i mineralnych, które według S. W. Souci (1) można podzielić na:

1) niezmienione organiczne związki roślinne.
2) związki organiczne powstałe w procesie butwienia oraz
3) składniki mineralne i wodę.

Do pierwszej grupy autor ten zalicza białka, celulozę, cukry, pektyny, związki ligninowe, tłuszcze, woski, żywice, garbniki i inne. Do drugiej zaś zalicza ciała humusowe, obejmujące hetero- i izocykliczne związki organiczne będące produktami rozkładu węglowodanów, białek i tłuszczów roślinnych, aminokwasy i inne, a do trzeciej związki mineralne pochodzenia roślinnego i glebowego oraz wodę.

Pierwsze dane naukowe o stosowaniu borowin do celów leczniczych pochodzą z początków ubiegłego stulecia (Cartelieri, Steinman). W miarę coraz szerszego stosowania ich w balneologii wzrastało zainteresowanie dla ich składu chemicznego i wytłumaczenia mechanizmu ich leczniczego działania. Pierwszą analizę chemiczną borowiny wykonał w r. 1818 Steinmann w Pradze badając borowinę marienbadzką, następnie Tromsdorf (cyt. za Kmietowiczem, 2) analizuje w r. 1819 borowinę w Franzensbadzie, Pleischl w r. 1837 w Karlsbadzie, Dufflos i Dehrmann w r. 1861 w Reinerz. W r. 1919 Burkser badał torfy w Odessie. W Polsce pierwszej analizy borowin dokonał Aleksandrowicz w r. 1862 z pokładów Złockiego i Szczawnika. Nowsze dane chemiczne o borowinach uzdrowisk polskich podają Koskowski i Kmietowicz (3).

Z szeregu powyższych prac oraz innych danych Burkser (4), Waschmann (5), Benade (6) wynika, że różne gatunki borowin wykazują duże wahania składu chemicznego, co pozostaje w związku z różnym stopniem mineralizacji ciał organicznych i zależy od domieszek mineralnych podłoża.

Mechanizm działania leczniczego borowin przypisywano dawniej wyłącznie czynnikom fizycznym, tj. wybitnej zdolności utrzymywania ciepła, przylegania itp. (Peters). Obecnie przyjmuje się, że oprócz czynników fizycznych właściwą rolę leczniczą odgrywają niektóre składniki chemiczne borowin, które działają na organizm na skutek absorcji poprzez powierzchnię skóry. I tak Wierziłow w Związku Radzieckim wykazał, że w czasie kąpieli borowinowej lotne składniki takie, jak np. siarkowodór, wchłaniają się poprzez skórę do organizmu, co udowodnił przez wprowadzenie pod skórę związków bizmutu i srebra. Poza tym także i inne ciała mogą przenikać do organizmu i w ten sposób wywierać działanie lecznicze. Sribner zwraca uwagę, że pod wpływem działania borowiny tkanki skóry produkują związki typu histaminy i acetylocholiny będące produktami rozpadu białek, które po wessaniu się do krwi działają na cały organizm (Żiwatow 7).

Od roku 1933, kiedy Aschheim i Hohlweg (8) wykazali obecność ciał rujopędnych w węglu kamiennym, ropie naftowej i torfach, zwrócono baczną uwagę na rolę tych związków

w działaniu leczniczym borowin. W związku z tym przebadano w tym kierunku szereg borowin z różnych uzdrojowisk. I tak Wehefritz w Niemczech (9), Kilian w Czechosłowacji (10), Muntenau (11) w Rumunii i Lesnoj (12) w Związku Radzieckim znaleźli zawartość ciał rujopędnych w różnych borowinach wahającą się od 10 do 1000 jednostek mysich na kilogram. W Polsce Jasiński (13) znalazł w borowinach Jastrzębia-Zdroju, Goczałkowic, Inowrocławia i Ciechocinka ciała identyczne w działaniu biologiczno-fizjologicznym z działaniem hormonu pęcherzykowego. Kowalski (14) w r. 1936 znalazł w borowinie krynickiej również znaczne ilości ciał rujopędnych.

Przekonano się na drodze eksperymentalnej (Voss, 15 i Kionka, 16), że skóra posiada zdolność wchłaniania związków hormonalnych. Prace Zubrzyckiego (17) i Niedźwieckiego (18) nad stosowaniem terapii borowinowej w schorzeniach kobiecych opierają się na hipotezie, że w czasie kąpieli borowinowych związki hormonalne ulegają częściowemu wchłonięciu przez skórę. Według Żiwatowa (19) działanie fizjologiczne borowin może też być wynikiem przenikania pewnych ciał, które przez uczynnienie wewnątrzwydzielniczych procesów prowadzą do wzmożenia czynności gruczołów płciowych. Autor ten uważa za możliwe, że znajdujące się w tkankach skóry nieczynne hormony, jak histamina i cholina, mogą pod wpływem pewnych własności borowiny przemieniać się w czynne.

Jak wynika z powyższych danych, farmakodynamiczne działanie borwin na ustrój ludzki składa się z całego szeregu niezmiernie złożonych procesów natury fizycznej, chemicznej, fizjologicznej a także bakteriostatycznej (20). Częściowe wytłumaczenie tego niezwykle zawiłego problemu mogłaby dać dokładna analiza chemiczna borowiny. Szczególnie ważnym bowiem byłoby udowodnienie obecności związków biologicznie czynnych na drodze chemicznej oraz ustalenie ich struktury. Zasięg takiej pracy jest jednakże niezmiernie rozległy, dlatego wiele jeszcze badań będzie musiało być wykonanych w celu całkowitego wyjaśnienia natury tych związków.

Jako cel niniejszej pracy postawiłam sobie wykazanie na drodze chemicznej ewentualnej obecności w badanej borowinie zwiazków o strukturze sterydowej, podobnej do struktury hormonów występujących w organizmie ludzkim.

Materiał i metody

Jako materiału używałam borowiny krynickiej pobranej z głębokości 1 — 2 m. W celu zapoznania się z gatunkiem dostarczonego materiału właściwą pracę poprzedziłam analizą mineralną borowiny metodami analizy elementarnej.

Następnie przystępując do badań nad częścią organiczną borowiny posłużyłam się wpierw zmodyfikowaną metodą Aschheima i Hohlwega sporządzania wyciągów. Do ekstrakcji użyłam w tym celu 1 kg borowiny uprzednio suszonej do stałej wagi w temperaturze nie przekraczającej 60° C, rozdrobnionej i przesianej. Ekstrakcję przeprowadzałam eterem na zimno macerując przez cztery doby. Po odsączeniu i odparowaniu rozpuszczalnika oddzielałam substancje tłuszczowe przez 24-godzinne zmydlanie pozostałości przy pomocy 2%-wego ługu sodowego w temp. 60° C. Następnie pozostałość ekstrahowałam ponownie eterem otrzymując w ten sposób wyciąg eterowy z alkalicznego środowiska (wyciąg eterowy I). Frakcję wodną zobojętniałam następnie kwasem solnym do pH 7 i ekstrahowałam eterem, otrzymując wyciąg z środowiska obojętnego (wyciąg eterowy II). Następnie po zakwaszeniu kwasem solnym do pH 5 ekstrahowałam nadal eterem, otrzymując wyciąg eterowy III. Każdy z tych wyciągów po odparowaniu eteru przedstawiał żółto-brązową oleistą substancję. Po rozpuszczeniu w olejku migdałowym (Ol. amygdalarum dulc.) każdy z osobna badałam w Zakładzie Biologii Akademii Medycznej w Krakowie (kierownik: prof. dr St. Skowron) na myszkach kastrowanych metodą Allen-Doisy (21).

W dalszej części pracy przystąpiłam do mechanicznych badań wyciągów eterowych borowiny.

Zakładając, że ciała czynne mają strukturę sterydową, posłużyłam się przy otrzymywaniu tych wyciągów metodami stosowanymi obecnie do wyosobniania i oznaczania hormonów sterydowych w moczu. Przed wyosobnieniem hormonów z moczu ogrzewa się go ze stężonym kwasem solnym w celu ich rozłożenia (22), analogicznie więc postępowałam z borowina. Mianowicie 3 kg niesuszonej borowiny zwilżonej 1 l wody ogrzewałam przez 15 minut do 80° C z 400 ml stężonego kwasu solnego. Po ochłodzeniu wilgotną masę wytrząsałam z eterem. Następnie pozostałą borowinę suszyłam na powietrzu i potem ponownie ekstrahowałam eterem. Wyciągi eterowe połączyłam. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałam 7,3 g czarnej mazistej substancji zastygającej w temperaturze pokojowej na twardą masę. W celu usunięcia ciał tłuszczowych ogrzewałam ekstrakt przez 24 godziny do temperatury 60° C z 100 ml 2% ługu sodowego i uzyskany w ten sposób roztwór zawierający zmydlone substancje tłuszczowe ekstrahowałam czterokrotnie eterem używając po 40 ml za każdym razem. Warstwę eterową przemywałam następnie dwukrotnie roztworem 2n kwaśnego węglanu sodowego i dwukrotnie wodą, suszyłam bezwodnym chlorkiem wapnia, odsączałam i odparowywałam na łaźni wodnej.

Oleistą żółtą pozostałość, o zapachu aromatycznym w ilości około 1 g rozpuściłam w gorącym alkoholu absolutnym i po odsączeniu od części nierozpuszczalnych otrzymałam wyciąg alkoholowy I.

Frakcję wodną pozostałą po ekstrakcji eterowej zobojętniałam 2n kwasem solnym do reakcji obojętnej i tak samo, jak za pierwszym razem, ekstrahowałam czterokrotnie po 40 ml eterem, eter przemywałam, suszyłam i po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałam około 0,7 g żółtego oleju, zastygającego w temperaturze pokojowej na twardą masę. Podobnie jak za pierwszym razem olej ten rozpuściłam w alhokolu absolutnym i po oddzieleniu od części nierozpuszczalnych uzyskałam wyciąg alkoholowy II.

W dalszym ciągu pozostałą po drugiej ekstrakcji frakcję wodną zakwasiłam kwasem solnym 10% po pH 5 i postępując analogicznie, jak przy pierwszych dwóch ekstraktach uzyskałam wyciąg alkoholowy III. W tym trzecim wypadku ilość oleistej substancji płynnej wynosiła około 0,4 g.

Powyższe trzy wyciągi alkoholowe rozdzieliłam w dalszym ciągu na frakcje ketonowe i nieketonowe stosując metodę mikroseparacji Girard'a (26a) a przy pomocy odczynnika „Girard T" (chlorek trójmetyloacethydrazydoamonowy). Otrzymanych w ten sposób sześć frakcji przebadałam przy pomocy barwnych reakcji charakterystycznych dla związków sterydowych oraz ketosterydowych z grupą ketonową w położeniu 3 i 17.

Jako charakterystyczną dla cholesterolu oraz niektórych hormonów sterydowych (23, 24) stosowałam reakcję ze stężonym kwasem siarkowym (Salkowskiego, Deniges'a, Liebermann'a). Do stwierdzenia obecności związków ketosterydowych w poszczególnych badanych frakcjach używałam reakcji Zimmermann'a (25), charakterystycznej dla ketonów o ugrupowaniu —CH_2—CO— i stosowanej szeroko do ilościowego oznaczania 17-ketosterydów w moczu. Jako trzeciej reakcji barwnej, którą dają specyficznie 17-ketosterydy, użyłam metody Pincus'a (26b). Ponadto przystosowałam do celów jakościowego oznaczania ketosterydów z grupą ketonową w położeniu 3 i 17 metodę Ashbel'a i Seligmann'a zastosowaną przez autorów do histochemicznego wykrywania hormonów ketosterydowych w gruczołach dokrewnych.

Ponadto wszystkie otrzymane frakcje badałam w mikroskopie polaryzacyjnym na zawartość związków optycznie czynnych.

Wyniki.

I. Analiza mineralna.

Wyniki ogólnej analizy chemicznej przedstawia poniższe zestawienie:

1000 części borowiny wysuszonej w temperaturze 105° zawiera:

Popiołu	721	części w tym
rozpuszczalnego w stężonym kwasie solnym . . .	128	„
nierozpuszcz. w stężonym kwasie solnym . . .	593	„
Związków organicznych .	279	„
Krzemionka	473	„
Tlenek żelazowy Fe_2O_3 . .	18,9	„
Tlenek wapnia CaO . . .	39	„
Tlenek glinu Al_2O_3 . . .	23	„
Anjon siarczanowy SO_4'' .	18,1	„
Tlenek magnezu MgO . .	1,5	„
Mangan	ślad	
Fosfor całkowity . . .	2	„
Azot całkowity	12	„
Wilgoć w borowinie nie suszonej	437,5	„ na 1000

II. Badanie biologiczne wyciągów eterowych

Wyciągi eterowe otrzymane przez ekstrakcję z odczynów zasadowego, obojętnego i kwaśnego wykazały różne działanie biologiczne na myszach kastrowanych. Wyciągi etetowe I. i III. nie wykazały żadnego działania, pomimo sześciokrotnego powtórzenia badania. Wyciąg eterowy II dał w rozmazach pochwowych obraz rujowy po jednorazowym zastrzyku podskórnym u 18 na 20 myszy. Ilościowe oznaczenie zawartości ciał rujopędnych w tym wyciągu wykazało obecność około 20 jednostek mysich na 1 kg borowiny.

III. Badanie chemiczne wyciągów alkoholowych

Wszystkie sześć frakcji otrzymanych po rozdzieleniu metodą Girard'a tj. zarówno ketonowe, jak i nieketonowe dają pozytywną reakcję Salkowskiego ze stężonym kwasem siarkowym. Zabarwienie otrzymane od żółto-pomarańczowego do czerwonego. Najsilniej reaguje frakcja nieketonowa z wyciągu alkoholowego II. Podobne wyniki otrzymałam stosując reakcję Deniges'a i Liebermann'a (stężony kwas siarkowy i bezwodnik kwasu octowego) badając frakcje nieketonowe wszystkich trzech wyciągów alkoholowych, przy czym również i te reakcje wykazały najintensywniejszy odczyn z frakcją nieketonową II.

Frakcje nieketonowe badane na obecność związków ketonowych przy pomocy odczynów Zimmermann'a, Pincus'a oraz Ashbel - Seligmann'a dały wyniki ujemne ,co potwierdza skuteczność rozdzielania wyciągów metodą Girard'a.

W badaniu frakcji ketonowych I, II i III przy pomocy metody Zimmermann'a otrzymałam we wszystkich trzech wypadkach wyniki pozytywne, przy czym frakcja ketonowa wyciągu alkoholowego I wykazała najintensywniejszy od-

czyn z wytworzeniem barwy ciemno-czerwonej. Frakcja ketonowa II i III dała w tych warunkach zabarwienie brunatno-czerwone.

Metodą Pincus'a frakcje ketonowe wszystkich trzech wyciągów dały również odczyn pozytywny, z tym, że najintensywniej zaznaczył się on w frakcji I.

Odczyn Ashbel-Seligmann'a wykazał również we wszystkich trzech frakcjach obecność ciał ketonowych z tym, że najintensywniej zaznaczył się on w frakcji III dając specyficzne zabarwienie fioletowe charakterystyczne dla ketosteroidów z grupą ketonową w położeniu 3 i 17.

Wszystkie powyższe odczyny porównywałam z wynikami kontrolnymi otrzymanymi przy użyciu czystego dehydro-izo-androsteronu Roche'a.

Badanie wszystkich frakcji ketonowych i nieketonowych przy pomocy mikroskopu polaryzacyjnego wykazało obecność związków optycznie czynnych we wszystkich frakcjach z wyjątkiem frakcji nieketonowej I. Największa ilość ciał optycznie czynnych wykazała frakcja ketonowa II dając obraz zawiesiny anizotropowych kryształów w optycznie nieczynnym oleju.

Powyższe wyniki przedstawiam w następującej tabeli: (ilość krzyżyków oznacza stopień nasilenia reakcji).

Rodzaj reakcji	Dehydroizoandrosteron	Frakcja ketonowa I	Frakcja ketonowa II	Frakcja nieketonowa III	Frakcja nieketonowa I	Frakcja nieketonowa II	Frakcja ketonowa III
Salkowskiego	+	+++	++	++	++	+++	++
Liebermann'a					+	+++	++
Deniges'a					+	+++	++
Zimmermann'a	+++	+++	++	++	—	—	—
Pincus'a	+++	+++	+	++	—	—	—
Ashbel-Seligmann'a	++	++	+++	++++		—	—
Czynność optyczna	+++	+++	++++	++	—	+	+

Omówienie wyników.

Po zastosowaniu ekstrakcji borowiny analogicznie do metod używanych do wyciągów ketosterydów z moczu, w otrzymanych wyciągach „alkoholowych" nie było sterydów o budowie fenolowej, gdyż zostały one oddzielone w przebiegu otrzymywania tych wyciągów. W związku z tym w wyciągach „alkoholowych" mogą znajdować się z ciał sterydowych tylko tzw. sterydy obojętne, do których należą między innymi ciała androgenne.

Pozytywne wyniki reakcji Salkowskiego, Liebermann'a i Deniges'a w frakcjach nieketonowych świadczą o obecności cholesterolu, estrów cholesterolu i związków lipidowych z maksymalnym natężeniem w frakcji nieketonowej wyciągu alkoholowego II.

W frakcjach ketonowych pozytywne odczyny Zimmermann'a, Pincus'a i Ashbel-Seligmann'a oraz obecność w nich ciał optycznie czynnych wskazują na to, że są prawdopodobnie ketosterydy z grupą ketonową w położeniu 3 lub 17. Wydaje się to tym bardziej prawdziwe, ponieważ wszystkie reakcje barwne wychodzą najintensywniej w frakcji ketonowej wyciągu alkoholowego I, który był otrzymany z środowiska alkalicznego. Wprawdzie reakcja Ashbel-Seligmann'a była najintensywniejsza w przypadku frakcji ketonowej wyciągu alkoholowego III, ale w tym wypadku przyczyna tego leży prawdopodobnie w tym, że z odczynu kwaśnego przeszły do wyciągu również ketokwasy.

Powyższe wyniki wstępnych badań nad związkami sterydowymi w borowinie krynickiej potwierdzają hipotezę o obecności w niej ketosterydów, a zatem związków, do których należy szereg ważnych hormonów. Identyfikacja tych ciał wymaga dalszego rozdzielenia otrzymanych frakcji na drodze chromatograficznej oraz kontroli ich widm absorbcyjnych w świetle ultrafioletowym i w podczerwieni.

PIŚMIENNICTWO:

1. Souci S. W.: Die Chemie des Moores, 1938.— 2. Kmietowicz F.: Acta Balneologica Polonica Nr 6, 1938. — 3. Kmietowicz F. i Koskowski W.: Kosmos, rocznik LXII, zeszyt III. 1937. — 4. Żiwatow G. K.: Griazieleczenie żeńskich boliezniej, 18. Odessa 1940. — 5. Wachsmann S. A.: Brennstoff Chem., 11, 277, 1930. — 6. Benade W.: Mitteil. d. Preuss. Geolog. Landesan. 19. 3, 1933. — 7. Żiwatow G. K.: jak 4. str. 37 — 8. Aschheim i Hohlweg: Deutsche Med. Woch.,59, 12. 1933. — 9. Wehefritz: Der Balneologe, Nr I, 529, 1934 i ibid. Nr II, 77. 1935. — 10. Kilian: Klin. Wochenschrift, 38, 16, 1937. — 11. Muntenau: Deutsche Med. Woch., 3 96, 1937. — 12. Liesnoj C. K.: Sow. Klin., 123—124, 1935. — 13. Jasiński B.: Acta Balneologica Polonica, 7, 1919. — 14. Kowalski M. S.: Polska Gazeta Lekarska, 21, 1936. — 15. Voss: Klin. Wochenschrift, 769, 1937. — 16. Kionka A.: Klin. Wochenschrift, 1570, 1931. — 17. Zubrzycki J.: Ginekologia Polska, T. XV. 52, 1936. — 18. Niedźwiecki M.: Acta Balneologica Polonica, Nr 7, 1939. — 19. Żiwatow G. K.: jak 4, str. 70. — 20. Żiwatow G. K.: jak 4, str. 73. — 21. Bomskow C.: Metodik der Hormon-

forschung, Band II, Lipsk 1939. — 22. Mason H. L. i Engstrom W. W. Physiological Reviews. 30, Nr 3, 321, 1950. — 23. Abderhalden E.: Handb. der biologischen Arbeitsmethoden, I/6, 1932. — 24. Reichstein i Shoppe: Vitamin and Hormons, I, 345, 1943. — 25. Zimmermann W. Ztschr. f. physiol. Chem. 233—257, 1945, 245—47, 1936—1937. — 26 a. Pincus G.: Endocrinology, 29, 413, 1941. — 26 b. Pincus G.: ibid., 32, 176, 1943. — 27. Ashbel i Seligmann: Endocrinology, 44, 577, 1949.

Dr DANUTA SADKOWSKA Kraków

Zachowanie się pojemności życiowej płuc w zależności od zmian anatomo-patologicznych w gruźlicy płuc oraz podczas leczenia zachowawczego, zapadowego i streptomycyną

(Z II Kliniki Chorób Wewnętrznych A. M. w Krakowie. Kierownik: Prof. dr Tadeusz Tempka).

Założeniem pracy niniejszej jest stwierdzenie, jak zachowuje się pojemność życiowa płuc i jej składowe w zależności od charakteru i rozległości zmian anatomo-patologicznych przed i po zastosowaniu leczenia zachowawczego, zapadowego i streptomycyną u chorych z różnymi rodzajami gruźlicy płuc.

W tym celu przeprowadziłam badania spirometryczne u 114-tu chorych z oddziału płucnego II Kliniki Chor. Wewn. A. M. w Krakowie.

Normy liczbowe

Pojemność życiowa płuc u osobników zdrowych waha się według literatury w granicach — u kobiet od 2.000 do 3.500 ml, u mężczyzn od 3,500 do 5.080 ml. U przebadanych przeze mnie 33 osób zdrowych kontrolnych w granicach wieku 16—34 lat, pojemność życiowa płuc wynosiła: u kobiet — od 2.700 do 4.440 ml, u mężczyzn — 3.500 do 6.500 ml.

Wartości składowe przedstawia tabelka Nr 1.

Tabelka Nr 1.

	według literatury:		u osób kontrolowanych:	
powietrze oddech.	250— 700 ml.	11—18%	600 ml.	15%
powietrze uzupełn.	1500—2800 ml.	37—63%	1900 ml.	46%
powietrze zapasowe	700—1800 ml.	11—51%	1500 ml.	39%

Można więc określić wartości graniczne dla normalnych składowych pojemności życiowej płuc wg tabelki Nr 2

Tabelka Nr 2.

powietrze	u mężczyzn: wartości bezwzględne	odsetkowe	u kobiet: bezwzględne	odsetkowe
oddechowe	350— 700 ml.	9—15%	300— 600 ml.	10—20%
uzupełniające	1800—2600 ml.	45—60%	1000—2000 ml.	35—55%
zapasowe	1300—2200 ml.	30—50%	800—1500 ml.	25—50%

Powietrze uzupełniające należy uważać za rezerwę na wypadek zwiększonego zapotrzebowania tlenu. Wielkość powietrza uzupełniającego świadczy o dobrej sprężystości zdrowej tkanki płucnej, o rozszerzalności klatki piersiowej i normalnej ruchomości przepony. Dla oznaczenia przynależnej pojemności życiowej płuc używałam współczynnika West'a, gdyż daje on cyfry bliższe rzeczywistych, jak mogłam się przekonać, obliczając według obu tych współczynników przynależną pojemność płuc u zdrowych kontrolnych ze znaną ich rzeczywistą pojemnością.

Przy pomiarach spirometrycznych oznaczałam jednocześnie okres bezdechu według Sabraces'a —**B** (po najgłębszym wydechu) i według Stange'ego —**A** (po najgłębszym wdechu); dla uzyskania wartości normalnych przebadałam 30 osób zdrowych kontrolnych.

Wyniki tych badań przedstawia tabelka Nr 3.

Tabelka Nr 3.

	A		B	
mężczyźni:	30—100 "	średnio 55 "	12—47 "	średnio 24 "
kobiety:	12— 75 "	średnio 36 "	4—35 "	średnio 17 "

Zestawiając wyniki pomiarów pojemności życiowej płuc i okresów bezdechu u zdrowych nie stwierdziłam między nimi ścisłej równoległości.

Wyniki badań

W I grupie (13 kobiet i 9 mężczyzn w granicach wieku 17—46 lat) zebrałam przypadki ze świeżym odoskrzelowym procesem zapalnym. Wymiary zmian ogniskowych na kliszy wynoszą średnio 6—8 cm długości i szerokości, są jednak one względne, gdyż przy sprawach zapalnych, jak powyższe, obraz radiologiczny wykazuje stopniowe przechodzenie procesu chorobowego w otaczającą zdrową tkankę płucną.

W 9 przypadkach (nacieki górnego płata) stwierdzono pojemność życiową płuc prawidłową, a nawet wyższą od obliczonej teoretycznie; wartości składowe również bez odchyleń od normy; okresy bezdechu wykazują skrócenie tylko w kilku przypadkach.

Czy rzeczywiście pojemność życiowa płuc nie uległa zmniejszeniu, tego bez znajomości tych wartości przedchorobowych nie można stwierdzić.

W 13 przypadkach (nacieku dolnego płata lub okolicy okołownękowej) stwierdza się deficyt

9—38% pojemności życiowej płuc w stosunku do teoretycznie oznaczonej (średnio 17%). W wartościach składowych stwierdza się zwiększenie ilościowe i odsetkowe powietrza oddechowego i zmniejszenie powietrza uzupełniającego. Skrócenie czasu bezdechu jest wyraźniejsze niż poprzednio. Towarzyszy temu jednocześnie duszność powysiłkowa.

Zestawiając uzyskane wyniki można wysnuć następujące wnioski:

1) naciek w górnych płatach płuc nie daje przeważnie odchyleń od normy w pojemności życiowej płuc, ani w jej składowych, pozostaje też bez wpływu na okres bezdechu;

2) nacieki dolnych płatów lub okołownękowe powodują obniżenie pojemności życiowej płuc, zmiany w jej wartościach składowych oraz skrócenie okresów bezdechu.

Można by tłumaczyć powyższe wyniki tym, że ognisko chorobowe w dolnym płacie działa jednocześnie w znaczniejszym stopniu na zdrową tkankę płucną „blokując" jej czynność, a ponieważ dolne partie płuc wykazują normalnie największą ruchomość oddechową, wyłączenie ich z procesów oddychania wpływa najbardziej na zmniejszenie pojemności życiowej płuc i powietrza uzupełniającego. Możliwe jest również reflektoryczne osłabienie ruchomości przepony lub zajęcie uboczne tkanki płucnej.

Przesunięcie w obrębie wartości składowych na korzyść powietrza oddechowego odbywa się kosztem powietrza uzupełniającego, jako rezerwy. Zmniejszenie się tej rezerwy powoduje szybkie występowanie duszności powysiłkowej.

Przy cofaniu się procesu zapalnego powinno przyjść do zwiększenia wartości powietrza uzupełniającego. Każde obniżenie wartości powietrza uzupełniającego, nawet przy prawidłowej wartości pojemności życiowej płuc, powinno zwrócić uwagę na możliwość zajęcia procesem chorobowym większej części płuca, niż się stwierdza radiologicznie. Przypadki o prawidłowej pojemności życiowej płuc, w stosunku do teoretycznie oznaczonej, ale wykazujące jednocześnie obniżenie wartości powietrza uzupełniającego, należy uznać jako „deficytowe" — czyli chorobowo zmienione.

Z powyższego przedstawienia sprawy wynika, że wartość rozpoznawczą dla stwierdzenia zmian chorobowych w płucu posiada nie tylko oznaczenie pojemności życiowej płuca, lecz także oznaczenie poszczególnych jej składowych.

II. W następnej grupie (8 kobiet, 18 mężczyzn, w granicach wieku 18—50 lat) zebrałam przypadki ze zmianami włóknisto-serowato-jamistymi. U 13 chorych zmiany zajmowały jeden płat (lobitis), u 8 były obustronne, u 5-ciu — całe jedno płuco.

U 3 chorych ze zmianami w jednym płacie stwierdzono przy normalnej pojemności życiowej płuc zmniejszenie powietrza uzupełniającego, u następnych 10-ciu deficyt pojemności życiowej płuc wynosił 6—42%, co stanowi średnio 15% oraz stwierdza się zwiększenie odsetkowe powietrza oddechowego i zapasowego kosztem uzupełniającego.

Okazuje się, że w podobnych klinicznie i radiologicznie przypadkach stwierdza się dużą rozpiętość pojemności życiowej płuc (odchylenia deficytu wahają się od 0 do 31% teoretycznie oznaczonej pojemności życiowej płuc). Przyczyny tego zjawiska mogą być następujące: zmiany anatomo-patologiczne są podobne, ale może być różnica sprężystości tkanki płucnej oraz rozszerzalności ścian klatki piersiowej. Możliwa jest również obecność w innych częściach płuc zmian specyficznych lub wtórnych (rozedma), które nie dadzą się uwidocznić na kliszy, ale wpływają wyraźnie na pojemność życiową płuc.

Przy podobnych obrazach radiologicznych mogą być różnice w budowie anatomo-patalogicznej ogniska chorobowego. Proces bardziej luźny, z partiami płuca prawidłowymi mniej obniża pojemność życiową płuc, aniżeli proces „zbity", rozprzestrzeniający się na całą grubość płata.

U chorych ze zmianami obustronnymi pojemność życiową płuc uzyskano: u mężczyzn od 2 800—4 200 ml, u kobiet od 1 500 do 1 800 ml; deficyt w stosunku do teoretycznej wynosi tedy od 6 do 41%, średnio 26%.

W przypadkach z najwyższym deficytem stwierdza się zmniejszenie powietrza uzupełniającego, skrócenie okresów bezdechu i duszność powysiłkową. Wyniki te są równoległe do nasilenia zmian anatomo-patologicznych.

U 2 chorych z jednoczesną wtórną rozedmą dolnego płata uzyskano mniejszy deficyt pojemności życiowej płuc.

Przy zajęciu sprawą chorobową całego płuca z jednoczesnym zarośnięciem opłucnej (u 5 chorych) pojemność życiowa wynosiła od 1 600 do 2 150; deficyt wynosił 36 do 53%. Jednocześnie stwierdza się znaczne zwiększenie wartości względnej powietrza oddechowego i zapasowego, skrócenie okresów bezdechu i duszność powysiłkową.

Uzyskane z wszystkich przypadków średnie dla wartości deficytu (w odsetkach) pojemności życiowej płuc oraz średnie wartości względnych składowych pojemności życiowej płuc zestawiłam poniżej:

	deficyt poj. życ. płuc w odsetkach	powietrze oddechowe	powietrze zapasowe	powietrze uzupełniające
zmiany serowato-jamiste jednego płata „lobitis“	16%	8—26% 16	33—80% 53	7—45% 31
zmiany serowato-jamiste obustronne	26%	6—33 17	25—65 44	18—56 39 26—39
zmiany serowato-jamiste zajmujące całe płuco	42%	16—30 24	26—45 40	36

Okazuje się, że stałe obniżenie pojemności życiowej płuc i równoległe z tym skrócenie okresów bezdechu zależne jest od rozległości i umiejscowienia zmian.

Obniżenie pojemności życiowej płuc zależne jest również od rodzaju zmian i to im bardziej tkanka płucna uległa zmianom chorobowym, zwłaszcza nieodwracalnym (serowacenie) i jest bardziej bezpowietrzna skutkiem jednoczesnego odczynu zapalnego. Ale jednocześnie na podstawie badania spirometrycznego można, przy jednakowych obrazach radiologicznych, przypuszczać istnienie różnych zmian anatomo-patologicznych.

Wyższe wartości pojemności życiowej płuc mogą świadczyć o zmianach rozsianych z pozostawieniem jednoczesnym zdrowej tkanki płucnej.

III. Następnie przeprowadzono badania spirometryczne u 21 chorych (11 mężczyzn i 10 kobiet w granicach wieku 18—49 lat) ze zmianami włóknisto-wrzodziejącymi.

Zależnie od umiejscowienia i rozległości procesu chorobowego zmienia się pojemność życiowa płuc. Przy umiejscowieniu zmian w szczytach pojemność życiowa płuc zmniejsza się nieznacznie (deficyt średnio wynosi 11%), zmniejszeniu ulega jedynie powietrze uzupełniające.

W przypadkach ze zmianami bardziej rozległymi (do IV żebra) i dłużej trwającymi, pojemność życiowa płuc wynosi od 2.000 do 4.000 ml; deficyt wynosi od 0 do 44%, (średnio 23%); znacznemu zmniejszeniu ulega powietrze uzupełniające kosztem powietrza oddechowego i zapasowego, wynosi ono od 19 do 46% pojemności życiowej płuc; okresy bezdechu ulegają skróceniu. Jednocześnie stwierdza się wyraźniejsze występowania duszności powysiłkowej.

W 2 przypadkach z ograniczonymi zmianami jamistymi bez odczynu zapalnego deficyt pojemności życiowej płuc wynosił 9 i 19% teoretycznie oznaczonej.

U 4 chorych z rozległymi obustronnymi zmianami włóknisto-wrzodziejącymi, duża rozpiętość wyników badania spirometrycznego przemawia za różnicą w budowie anatomo-patologicznej procesu chorobowego. Tak w przypadku Fr. Cz. z otrzymaną pojemnością życiową płuc 1.000 ml, oba płuca stanowią konglomerat zmian włóknisto-jamistych i rozstrzeni. Natomiast w przypadku T. K. wysoką pojemność życiową płuc 3.400 można tłumaczyć rozsianiem zmian chorobowych wśród większej ilości zdrowej tkanki płucnej.

Zestawiając uzyskane wyniki stwierdza się, że: 1) im bardziej zmiany chorobowe są rozległe, zbite, skojarzone z wtórnymi zmianami (rozedma) i im bardziej zajmują niższe partie płuc, tym większy jest deficyt pojemności życiowej płuca. Równoległość jest tutaj wyraźniej zachowana.

2) W przypadkach ze zmniejszoną wybitnie pojemnością życiową płuca spotyka się jednocześnie zwiększenie względnej wartości powietrza oddechowego i zapasowego, a obniżenie powietrza uzupełniającego;

3) stwierdza się jednoczesne wyraźniejsze występowanie duszności powysiłkowej i ewentualnie (chociaż nie zupełnie równoległe) skrócenie różnicy między wartościami okresów bezdechu.

IV. U 17 chorych (10 mężczyzn i 7 kobiet w granicach wieku od 18 do 50 lat) zmiany w płucach powstały na drodze rozsiewu.

W przypadkach z rozsiewami krwiopochodnymi pojemność życiowa płuc wynosiła 1.900 — 4.800 ml, deficyt od 0% — 42%, (średnio 22%); przy rozsiewach odoskrzelowych pojemność życiowa płuc wynosiła od 1.600—3.800 ml, deficyt stanowił od 9 do 48% (średnio 40%). Jednocześnie stwierdza się zwiększenie wartości odsetkowej powietrza oddechowego, zmniejszenie — uzupełniającego i skrócenie okresu bezdechu.

Zestawiając wyniki badań spirometrycznych, zależnie od rozległości zmian uzyskuje się następującą tabelkę:

wahania deficytu pojemności życiowej płuc:

rozsiewy			
w górnych płatach	0—15	—	19—42%
okołownekowe	9—29	—	27%
w dolnych płatach	39	—	48%
zajmujące całe płuca	37—40	—	58%

Na ogół ze zmniejszeniem pojemności życiowej płuc stwierdza się znaczny wzrost wartości odsetkowej powietrza oddechowego oraz przewagę wartości powietrza zapasowego w porównaniu do uzupełniającego. W tychże przypadkach różnica między okresami bezdechu wynosi od 0 do 10″. Jednocześnie stwierdza się występowanie duszności powysiłkowej.

Zestawienie wyników

Jak z przedstawionego materiału wynika, w obrębie każdej z omawianych grup pojemność życiowa płuc zmieniała się w zależności od rozległości i umiejscowienia procesu chorobowego. Odnośnie do rozległości procesu trzeba podkreślić brak odchyleń od normy pojemności życiowej płuc i jej składowych lub też bardzo nieznaczny deficyt (do 20%) we wszystkich przypadkach zmian szczytowych i podszczytowych (licząc do II żebra). Okres bezdechu waha się również w granicach normy. Największy deficyt (do 70%) spostrzegano przy zajęciu chorobowym dolnych płatów jednego płuca albo jednego całego płuca. Wartości bezwzględne uzyskane w tych przypadkach wynoszą 1 300 — 1 500 ml.

Wartości składowe pojemności życiowej płuc ulegają wybitnym zmianom. Powietrze oddechowe pozostając o tej samej wartości bezwzględnej, wykazuje coraz wyższe wartości względne (stanowiące do 30% uzyskanej pojemności życiowej płuc). Zaznaczona bywa przewaga powietrza zapasowego oraz obniżenie wartości powietrza uzupełniającego (wartości bezwzględne i względne).

Jednocześnie stwierdza się przeważnie skrócenie okresów bezdechu A i B i różnicy między nimi, również u większości chorych zaznaczona była duszność powysiłkowa.

Zmiany takiej samej rozległości, umiejscowione w górnych częściach płuc wpływają w mniejszym stopniu na obniżenie pojemności życiowej płuc, niż zmiany w dolnych płatach, niezależnie od tego, po której stronie zmiany są umiejscowione.

Zestawiając wyniki badań spirometrycznych przy tej samej rozległości zmian, ale różnych formach anatomo-patologicznych, okazuje się, że najmniej wpływa na pojemność życiową płuc naciek wczesny okolicy podobojczykowej (deficyt średnio 4%); deficyt przy zmianach włóknisto-guzkowych i wrzodziejących wynosi średnio 11—13%. Przy zajęciu górnych płatów zmiany serowato-jamiste mniej obniżają pojemność życiową płuc (deficyt 15%), aniżeli rozsiewy i zmiany włóknisto-wrzodziejące (deficyt 29%). Przy tych ostatnich na obniżenie pojemności życiowej płuc wpływa wytworzenie zmian wtórnych i zbliznowacenie tkanki łącznej. Natomiast we wszystkich przypadkach zmian, zajmujących całe płuco, deficyt pojemności życiowej dochodzi do 40—45%, z jednoczesnym wzrostem wartości względnej powietrza oddechowego, skróceniem okresu bezdechu. Towarzyszy temu duszność powysiłkowa.

Powyższe wyniki zestawione są w tabelce:

	średnie wartości				
zmiany zajmują:	deficytu	powiet. zapasowego	powiet. uzupełn.	okres B	bezdechu A
okolice szczyt.— podszczyt	4—11%	45—51%	36—42%	7—14″	45—90″
górne płaty	15—29%	50—54%	28—30%	7—13″	22—67″
całe płuco	40—45%	36—48%	27—40%	3—9″	

Jak z powyższych danych wynika na pojemność życiową płuc wpływa wyraźnie przede wszystkim umiejscowienie i rozległość zmian chorobowych. Charakter zmian anatomo-patologicznych ma mniejsze znaczenie.

W dostępnej literaturze zachowaniem się pojemności życiowej płuc zależnie od zmian anatomo-patologicznych zajmowało się niewielu autorów. Griffon i Blasco nie stwierdzali równoległości między zmniejszeniem pojemności życiowej płuc a rozległością zmian. Spitzer podaje deficyt w cyfrach bezwzględnych i nie zaznacza rozległości zmian. Birath oznacza deficyt w stosunku do wartości, uzyskanych u kontrolnie badanych zdrowych osobników.

Równolegle do badań spirometrycznych określałam jednocześnie okres bezdechu według Sabraces'a i Stange'go. Uzyskane wyniki nie potwierdziły przypuszczenia o równoległości między skróceniem okresów bezdechu, a zmniejszeniem pojemności życiowej płuc. Okazało się, że istnieje między nimi tylko bardzo ogólna zależność. Zrozumiałym to się staje, gdy się uprzytomni, że okres bezdechu zależny jest przede wszystkim od ośrodka oddechowego, na który wpływa stężenie jonów wodorowych we krwi i jej nasycenie bezwodnikiem węglowym.

Zachowanie się pojemności życiowej płuc podczas leczenia

Zachowanie się pojemności życiowej płuc i jej składowych podczas leczenia odmą sztuczną, jednostronną przebadałam u 48 chorych.

Deficyt pojemności życiowej płuca po założeniu odmy w stosunku do stanu przed zabiegiem zależy od rodzaju odmy. Odmy całkowite (uzyskane przeważnie w przypadkach nacieków) dają deficyt od 0—2 000 ml.; odmy częściowe i komorowe (uzyskane przeważnie przy zmianach włóknisto-wrzodziejących) dają deficyt od 300—1 200 ml. Na zapadnięcie się płuca wpływa cały szereg czynników: wielkość, umiejscowienie zmian uszkadzających tkankę płucną, stan tkanki dookoła ogniska chorobowego,

ewentualne przekrwienie tkanki lub niedodma, stan płuca drugiego. Na pojemność życiową płuc przy odmie wpływa poza tym elastyczność ścian klatki piersiowej i śródpiersia. Mały deficyt podczas odmy przy zmianach włóknisto--serowato-jamistych może być tłumaczony tym, że zapadnięte zostały wybiórczo partie płuca zmienione chorobowo, które już poprzednio były wyłączone z czynności oddechowej, a pozostałe płaty, zachowując swą sprężystość i wykazując ewentualnie kompensacyjnie wzmożoną czynność oddechową, uległy znikomej redukcji. Natomiast znaczny deficyt dowodzi zapadnięcia się podczas odmy znacznej partii tkanki płucnej zdrowej. Większy deficyt pojemności życiowej płuc podczas leczenia odmą przypadków ze zmianami rozsianymi dowodzić powinien znacznej ilości tkanki płucnej zdrowej między ogniskami chorobowymi. Z wartości składowych pojemności życiowej płuc, powietrze oddechowe pozostaje w tej samej wartości bezwzględnej, wartość względna ulega natomiast zwiększeniu; powietrze zapasowe i w wartościach względnych i bezwzględnych ulega zmniejszeniu (do 26%), powietrze uzupełniające przeważnie wykazuje pewien przyrost odsetkowy (do 14%). Okresy bezdechu ulegają skróceniu (od 3″ do 30″), jednak równoległości z deficytem pojemności życiowej nie stwierdza się.

Podobne wyniki — wzrost odsetkowy powietrza oddechowego (do 25%) i znaczniejsze obniżenie wartości powietrza zapasowego (do 50%) aniżeli powietrza uzupełniającego, wykazał L e i n e r.

Dla ocenienia, o ile zrosty opłucnej wpływają na pojemność życiową płuca przebadałam 19 chorych podczas leczenia odmą i po jej uzupełnieniu przepaleniem zrostów. U 12 chorych uzyskano po zabiegu dalsze obniżenie pojemności życiowej płuca, w granicach od 200—800 ml, u 3 chorych wartość ta nie uległa zmianie, a u 4 — wykazała nawet przyrost (+200 — + 300 ml). Wartości składowe i okresy bezdechu wykazywały różne odchylenia. Zwiększenie pojemności życiowej płuc po przecięciu zrostów może być wytłumaczone zwolnieniem przez zabieg partii płuca zdrowej i tym samym zwiększeniem jej ruchomości.

Zachowanie się więc pojemności życiowej płuca po przepaleniu zrostów zależne jest: 1) od wpływu zrostów na tkankę płucną, zmienioną chorobowo i zdrową, i 2) od charakteru zmian anatomo-patologicznych. Ponieważ pierwszy czynnik jest praktycznie niewymierny, stąd nie można oceniać przed zabiegiem, jaki uzyskamy wynik i jak to wpłynie na pojemność życiową płuc.

Zachowanie się pojemności życiowej płuca podczas leczenia odmą obustronną przekontrolowałam u 9 chorych. Pojemność życiowa płuc przed założeniem odmy drugostronnej wynosiła od 1 300—3 200 ml, przedstawiając deficyt w stosunku do przynależnej do 60%. Po założeniu odmy drugostronnej uzyskano zmniejszenie pojemności życiowej płuca od 300 do 500 ml, natomiast po ustaleniu równowagi między obiema odmami u 4 chorych różnic ze stanem przed założeniem nie stwierdzono; u 5 chorych deficyt nieco się zwiększył i dochodził do 900 ml.

Z zachowania się pojemności życiowej płuc przy odmach obustronnych można wyciągnąć wniosek, że najniższą wartością pojemności życiowej płuc, przy której można założyć jeszcze odmę obustronną, jest 1.000 ml. Spotykałam jednak przypadki sporadyczne z odmami obustronnymi, których pojemność życiowa płuc wynosiła 900 ml.; tak niskie wartości wymagają jednak bardzo oszczędzającego trybu życia.

Wyniki badań spirometrycznych pojemności życiowej płuc przed i po dopełnieniu odmy przedstawiają się następująco: u 12 chorych uzyskane obniżenie pojemności życiowej płuc jest mniejsze od ilości powietrza doprowadzonego (o 100—400 ml); u 3 chorych wartości te są sobie równe, u 2 zaś — uzyskano większy deficyt pojemności życiowej płuc.

Zachowanie się po dopełnieniu wartości składowych pojemności życiowej płuc przedstawia duże odchylenie w poszczególnych przypadkach, dając wyraźnie równomierne obniżenie przy odmie całkowitej.

Od czasu szerszego stosowania leczenia odmą piersiową sztuczną starano się przebadać w każdym przypadku czynność płuc z myślą, czy po wytworzonej odmie nie przyjdzie do niewydolności oddechowej. Liczni autorowie przyjmowali rozmaite wartości pojemności życiowej płuc za graniczne, dozwalające jeszcze stosowanie leczenia zapadowego. L a n d a u i jego współpracownicy uważali za taką wartość 2.000 ml; L i e b e r m e i s t e r i S c h o p p przy leczeniu nawet obustronną odmą przyjmowali za dolną granicę wartości 1.000 do 2.000 ml. B o n n i n (cyt. Landau) podaje przypadki leczone odmą z wartością pojemności życiowej płuc na 800 — 1900 ml.

Na podstawie własnych obserwacji mogę stwierdzić, że przyjmowanie tych najniższych wartości jest możliwe, gdyż pojemność życiowa płuc jest tylko jedną ze składowych czynności oddechowej. Dobry stan narządu krążenia jest obok cyfry pojemności życiowej płuc czynnikiem rozstrzygającym. Na wydolność oddechową wpływa nie sama cyfra, ilustrująca pojemność życiową płuc przed zabiegiem, ale możliwość jej zmiany po zabiegu, lecz tego przewidzieć nie można, jak przy własnych badaniach mogłam to stwierdzić.

Leczenie zachowawcze

Przy zastosowaniu tylko leczenia zachowawczego u chorych ze zmianami włóknisto-wrzodziejącymi i włóknisto-guzkowymi przy częściowym ustąpieniu objawów procesu chorobowego, różnic w pojemności życiowej płuc nie stwierdzano. W obrębie składowych pojemności życiowej płuc uzyskano nieznaczne wahania. Natomiast w przypadkach z naciekiem ze stałą poprawą kliniczną i cofaniem się zmian, obserwowanym radiologicznie, uzyskano zwiększenie się pojemności życiowej płuc o 500 ml. Okazuje się więc, że świeży stan zapalny, bez wytworzenia zmian wtórnych, cofając się daje powrót czynności płuca do stanu prawidłowego.

Wnioskując przez porównanie można przyjąć, że wzrost pojemności życiowej płuc, stwierdzony podczas leczenia we wszystkich innych zmianach gruźliczych, dowodzi cofania się współistniejącego procesu zapalnego. W przypadkach zatem chorobowych, w których zachodzi potrzeba wykonania zabiegu na klatce piersiowej, śledzenie zachowania się pojemności życiowej płuc i jej składowych wskazuje moment, kiedy po uspokojeniu zmian zapalnych można przeprowadzić zamierzony zabieg.

Leczenie streptomycyną

U 26 chorych (13 mężczyzn i 13 kobiet w granicach wieku od 17 do 50 lat), leczonych streptomycyną, przeprowadzono badania spirometryczne przed i podczas leczenia.

U 5 chorych ze zmianami włóknisto-wrzodziejącymi i guzkowymi po leczeniu streptomycyną, przy uzyskanym odtruciu ustroju i cofnięciu się jednoczesnych zmian w krtani, nie stwierdzono zwiększenia się pojemności życiowej płuc, zanotowano jedynie w kilku przypadkach zwiększenie wartości powietrza uzupełniającego i wydłużenie okresu bezdechu (o 20″). Uzyskane w jednym przypadku obniżenie pojemności życiowej płuc o 700 ml. może być wytłumaczone dalszym procesem bliznowacenia tkanki płucnej.

U 5 chorych ze zmianami włóknisto-serowatojamistymi, leczonych streptomycyną i odmą piersiową sztuczną, ocena, w jakim stopniu wpływała sama streptomycyna na zachowanie się pojemności życiowej płuc jest niemożliwa do przeprowadzenia. Również u 2 chorych z naciekami i u 2 ze zmianami rozsianymi, leczonych jednocześnie i odmą, nie da się ocenić wpływu streptomycyny na zmiany pojemności życiowej płuc.

Z przypadków nacieków, leczonych wyłącznie streptomycyną, u 2 chorych pojemność płuc zmniejszyła się (o 300—500 ml.), co można wytłumaczyć powstaniem zmian wtórnych i bliznowatych, stwierdzonych jednocześnie radiologicznie. U trzeciej chorej z tej grupy pojemność życiowa płuc wzrosła o 400 ml.

Z 9 chorych z wysiewami odoskrzelowymi, u 6 podczas leczenia streptomycyną stwierdzono stałe zwiększanie się pojemności życiowej płuc (od 300 do 550 ml.) z jednoczesnym wzrostem powietrza uzupełniającego i wydłużeniem okresu bezdechu do 20″; jednocześnie stwierdzono fizykalnie i radiologicznie cofnięcie się procesu chorobowego. Ta zbieżność wyników daje dobre rokowanie co do rezultatów leczenia streptomycyną, co zostało potwierdzone rocznym spostrzeganiem. Natomiast w trzech przypadkach podczas leczenia, po początkowym wzroście pojemności życiowej płuc, nastąpiło jej zmniejszenie (do 400 ml.) ze skróceniem okresu bezdechu do 9″; dopiero dalsze spostrzeganie dało wytłumaczenie tego objawu, stwierdzono bowiem wystąpienie zmian wtórnych — wikłających proces chorobowy (zapalenie opłucnej, zaostrzenie procesu drugostronnego).

W przypadkach gruźlicy płuc, leczonej streptomycyną, można spostrzegać zmiany w pojemności życiowej płuc, które pozwalają na wyciągnięcie praktycznych wniosków. Zwiększanie się pojemności życiowej płuc z równoczesnym wzrostem wartości bezwzględnej i względnej powietrza uzupełniającego, z wydłużeniem okresu bezdechu świadczy o cofaniu się rozległego nieraz procesu gruźliczego. Świadczy również i o tym, że proces miał charakter czysto zapalny, odwracalny. Brak zwiększania się pojemności życiowej płuc przy sprawach zapalnych świadczyć może o powikłaniach, jak zapalenie opłucnej, zajęcie drugiego płuca, które doraźnie nie dają jeszcze innych objawów klinicznych. W przypadkach dłużej trwających. przy zmianach z dużymi zbliznowaceniami w tkance płucnej spostrzegane zmniejszenie się pojemności życiowej płuc, mimo bardzo wyraźnego cofnięcia się objawów czynności procesu, świadczy o występowaniu zmian wtórnych w płucach.

Wnioski.

Na podstawie przedstawionego materiału można wysnuć następujące wnioski:

Pojemność życiowa płuc zależy od rozległości zmian, od ich umiejscowienia oraz od współistnienia zmian wtórnych w płucu, jak rozedma, większy rozwój tkanki bliznowatej, rozstrzenie oskrzelowe, niedodma.

Przy zmianach o jednakowej rozległości więcej obniżają pojemność życiową płuc zmiany serowato-jamiste i włóknisto-jamiste, natomiast świeże nacieki w górnych częściach płuc mogą pozostać bez wpływu na pojemność życiową płuc.

Pojemność życiowa płuc, jako wskaźnik do oceny przy zamierzonym leczeniu odmą, jest

wartością względną, gdyż zmniejszanie się jej po zabiegu zależy od wielu czynników, z nim niezwiązanych.

Przecięcie zrostów opłucnych pozostaje na ogół bez wyraźniejszego wpływu na pojemność życiową płuc. Te same uwagi dotyczą odmy obustronnej.

Stwierdzany podczas leczenia zachowawczego przyrost pojemności życiowej płuc zależny jest od cofania się stanu zapalnego.

Leczenie streptomycyną, wpływając na szybkie cofnięcie się zmian zapalnych, daje wydatne zwiększenie pojemności życiowej płuc. Zachowanie się pojemności życiowej płuc w czasie leczenia pozwala na wysnucie wniosków odnośnie do trwałości leczenia i ewentualnych powikłań.

PIŚMIENNICTWO

Anthony A. J.: Untersuchungen über Lungenvolumina und Lungenventilation. Deutsche Arch. f Klin. Med. 1930, Band 167. — Anthony A. J. Heine: Spirografische Untersuchungen bei Lungenkollaps. Beitr. z. Klin. d. Tuberk, 1929, Band 71, Band 73. — Bainbridge F. A., Menzies J. Essentials of physiology. 1945. — Birath G.: Lung volume and ventilation efficiency. 1944. — Blasco Coiffon R.: Recherches sur la ventilation des tuberculeux pulmonaires. Rev. de la Tbc 1931, v. XII — Bernard E.: Sur le traitement de la Tbc... par la streptomycine (cyt.: „Gruźlica“ t. XVI Nr 1—2, str 111). — Berkowicz E. M.: Dychanije i energeticzeskije procesy pri tuberkulozie legkich. Moskwa 1948. (Cyt. „Pol. Tyg. Lek.“ 1949). — Ehrenburg G. E.: Some physiopathological aspects of artificial pneumothorax. Am. Rev. Tbc. 1934. vol. XXX, nr 5. — Fenczyn J.: Gruźlica płuc. Kraków, 1948. — Kutschera H.: Ueber die Diagnose der beginnenden Lungentuberkulose. Wien, 1930, Band XLIII, Nr 22. — Kutschera H.: Ueber den praktischen Wert spirometrischer Untersuchungen bei Lungentuberkulose. Wien. Klin. Wochenschr. 1930, Band XLIII, Nr 37. — Leiner: Spirometric and bronchospirometric studies in pneumothorax. Am. Rev. of Hbc. 1944, vol. Nr 4. — Lundsgaard Chr., Schierbeck K.: Untersuchungen über die Volumina der Lungen. Acta med. scandinav. v. LVIII, fasc. V, VI. — Landau A., Glass, Pruszyński: O wartości klinicznej oznaczania pojemności życiowej płuc w przebiegu gruźlicy płucnej. Pol. Gaz. Lek. 1935, tom XIV, str 124. — Liebermeister C., Schoop A.: Der künstliche doppelseitige Pneumothorax bei der Behandlung der Lungenphthise. Erg der ges. Tbc Forschung. Band II, Leipzig 1931. — Orłowski W.: Patologia i terapia chorób wewnętrznych. T. II, cz. II, Gruźlica płuc. Warszawa 1938. — Pajerski R.: Metodyka badań czynnościowych narządu oddechowego. „Gruźlica“ rocznik XIII, Nr 1, str. 18, 1938. — Pinner M., Margolis A. E.: Physical principles in pneumothorax. Am. Rev. Tbc. 1942, vol. XLV, Nr 6. — Spitzer J.: Rola badania czynnościowego narządu oddechowego w orzecznictwie... „Gruźlica“, 1938, r. XIII, Nr 1, str. 33. — Spitzer J., Pajerski R.: Wskazówki dla czynnościowego badania narządu oddechowego. „Gaz. Lek. Śl. Pol.“ 1937, r. II, zesz. 1. — Szabuniewicz B.: Zarys fizjologii człowieka. Kraków 1945. — Wiggers: Physiology in health and disease. Philadelphia 1946. — Wriht: Applied physiology. London 1942. Oxford. Med. Publ.

———

Dr MIECZYSŁAW SZAJNA Nysa
ordynator

Przypadek meningoencephalitis parotidea

(Ze Szpitala Miejskiego w Nysie. Dyrektor: Dr Jan Bromilski)

Mężczyzna lat 27, rybak zgłosił się do leczenia szpitalnego z powodu bolesnego obrzęku obu jąder (nr. ks. ew. 54/1951 z dnia 3. I. 1951). Poprzednio zawsze zdrowy, zachorował przed kilku dniami: kilkudniowy bolesny obrzęk lewego policzka, po ustąpieniu którego oba jądra stały się większe i tkliwe. Równocześnie wystąpił szum w uszach z przytępieniem słuchu. Badanie przedmiotowe wykazało bolesność i obrzęk obu jąder, obniżenie bystrości słuchu oraz gorączkę 38,5° bez jakichkolwiek innych objawów chorobowych. Następnego dnia jądra wróciły do stanu prawidłowego, natomiast zachowanie się chorego ulegało znacznej zmianie: niepokój, bezcelowe ruchy, urojenia, omamy, na pytania nie odpowiada, źle sypia. Przy zupełnym braku objawów oponowych wykonano nakłucie lędźwiowe, które dało w wyniku płyn mętnawy, wypływający pod wzmożonym ciśnieniem. Badanie laboratoryjne tego płynu wykazało (5 I 1951): c. białe 298/3, w tym limfocyty 174, podzielone 7, zwyrodniałe komórki 19; białko 1,45%, cukier prawidłowy, chlorki 992,16 mg %; badanie bakterioskopowe ujemne. Inne badania: mocz bez składników patologicznych; diastaza 128; krew: Hb 90%, c. czerwone 4.470.000, wskaźnik: 1; c. białe 9.200, w tym młode 3%, pałeczkowate 14%, obojętnochłonne podzielone 53%, limfocyty 29%, monocyty 1%. Opad krwi 25 i 48 mm. Bilirubina: 0,30 mg%, odczyn bezpośredni ujemny. Takata-Ara + 90 mg %. Weltmann + 71/2. Stolte: 1,51ml. Wa: ujemny. Rtg. kl. piersiowej: płuca i serce bez zmian.

Bezpośrednio po punkcji chory uspokoił się i w następnych dniach stan jego ulegał stałej poprawie. Oto dalsze badania płynu mózgowo-rdzeniowego.

8. I. 1951 — c. białe 416/3, w tym limfocyty 182, podzielone 2, zwyrodniałe komórki 13, liczne ciałka czerwone; białko 1,53%, cukier prawidłowy; badanie bakterioskopowe ujemne.

11. I. 1951. — c. białe 139/3, w tym limfocyty 121, podzielone 65, zwyrodniałe komórki 14, białko 1,35%, cukier normalny; badanie bakterioskopowe ujemne.

15. I. 1951. — c. białe 97/3, w tym limfocyty 173, podzielone 11, zwyrodniałe komórki 16; białko 1,35%, cukier normalny; badanie bakterioskopowe ujemne.

Chorego wypisano do domu dnia 26. I. 1951 bez jakichkolwiek zmian chorobowych, przy pełnej bystrości słuchu. Opisany przypadek jest typowym przykładem wirusowego zapalenia opon mózgowych w przebiegu nagminnego zapalenia przyusznic (meningoencephalitis parotidea). Zakażenie wirusem parotitis epidemica spowodowało charakterystyczny trias kliniczny: zapalenie ślinianki przyusznej, zapalenie jąder i zapalenie opon i mózgu. Przebieg schorzenia był krótki i dla chorego pomyślny.

Zapalenie opon mózgowych i mózgu w przebiegu nagminnego zapalenia przyusznic jest obszernie i zgodnie opisane w rozlicznych monografiach na temat parotitis epidemica. W. Keller podaje, że zapalenie opon mózgowych i mózgu w przebiegu parotitis epidemica występuje w rozmaitym procencie od 0.1 — 10; bardzo często powikłanie to stwierdzono podczas epidemii parotitis epidemica we Francji, częściej niż w innych krajach.

W. Patte uważa surowicze zapalenie opon mózgowych w przebiegu parotitis epidemica za najbardziej częste między tzw. wtórnymi wirusowymi zapaleniami opon mózgowych. Występuje ono bardzo często bezobjawowo; tylko badanie płynu mózgowo-rdzeniowego może wykryć pleocytozę (limfatyczną) i zwiększoną ilość białka. Pierwsze objawy oponowe występują zwykle w 5 — 6 dni od początku obrzęku przyusznic, rzadziej przed obrzękiem lub po zupełnym ustąpieniu tegoż. Prócz typowego zespołu oponowego do obrazu klinicznego należą utrata przytomności, omamy, objawy podrażnienia korowego oraz przemijające porażenia nerwów mózgowych, niekiedy zaburzenia słuchu z trwałą głuchotą. Wirus nagminnego zapalenia przyusznic wywołuje też zmiany w samym mózgu o typie tzw. encephalomyelitis parainfectiosa, którego klasycznym przedstawicielem jest encephalomyelitis post vaccinationem. Wreszcie autor dochodzi do wniosku, że w zakażeniach wirusem parotitis epidemica ośrodkowego układu nerwowego nie ma ostrej granicy między zmianami oponowymi i mózgowymi — są to zmiany typu meningoencephalitis. Autor amerykański J. Stokes wspomina, że meningoencephalitis parotidea występuje dość często w przebiegu epidemii nagminnego zapalenia przyusznic; niekiedy jest jedynym objawem zakażenia wirusem, rozpoznawanym tylko w przebiegu epidemii tego schorzenia. Natężenie sprawy chorobowej nie stoi w żadnym stosunku do zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym, w którym poza pleocytozą stwierdza się tylko nieznaczne zmiany zawartości chlorków, cukru i białka. Ogółem objawy kliniczne są takie same, jak w innych zapaleniach mózgu. Schorzenie kończy się albo bardzo szybko śmiercią albo zupełnym wyzdrowieniem bez następstw. Wirus nagminnego zapalenia przyusznic powoduje także inne schorzenia układu nerwowego, jak polyneuritis, niekiedy typu Landry, myelitis transversa, krwawienie podpajęczynówkowe z porażeniem połowiczym.

Osobiście nie spotkałem na terenie naszego kraju meningoencephalitis parotidea mimo przebadania znacznej liczby chorych na nagminne zapalenie przyusznic, np. w wojsku. Zdaje się, że na naszym terenie meningoencephalitis parotidea należy do rzadkości.

PIŚMIENNICTWO

1. W. Keller: Mumps. Neue D. Klinik VII. 1931. Str. 565—580. — 2. H. Patte: Die akut entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems 1942: Die Mumpsmeningitis strona 295—297. Parainfektiöse Enzephalomyelitis str. 426 — i str. 451 — 3. J. Stokes jr.: Mumps — Textbook of Pediatrics Mitchell — Nelson — 1950, strona 620—624.

A. HORST i K. WYSOCKI Poznań

(Z II Kliniki Chorób Wewnętrznych A. M. w Poznaniu, Kierownik: prof. dr Jan Roguski).

Badania zawartości histaminy we krwi

Doniesienia, dotyczące zawartości histaminy we krwi są bardzo liczne. Do roku 1935 były one niejednokrotnie całkowicie sprzeczne, opierały się bowiem na metodach badawczych mało dokładnych. Przełomowym momentem stała się metoda Barsouma i Gadduma (1935), ulepszona przez Code'a (1937). Dopiero ci autorzy podali właściwą mikrometodę, co pozwoliło ustalić, że histamina jest prawidłowym składnikiem krwi ludzkiej. Odtąd metoda Barsouma i Gadduma przyjęła się jako najbardziej dokładna. Znalazła ona szerokie zastosowanie w badaniu zjawisk fizjologicznych, klinicznych i alergicznych.

Większość prac klinicznych dotyczących tego zagadnienia opiera się jednak na niedużym materiale. Chodzi najczęściej o kilka zaledwie przypadków badanych. Prace obszerniejsze obejmujące po kilkadziesiąt przypadków są dotąd bardzo nieliczne (Valentine i Lawrence, Kapeller-Adler). Głównym tematem są przy tym prawie zawsze stany uczu-

leniowe, których patogeneza ma być ściśle związana według Dale i Laidlaw oraz Lewisa z obecnością i działaniem histaminy.

Pomimo tak dokładnej metody, jaką jest metoda Barsouma i Gadduma, wyniki zawartości histaminy we krwi w różnych stanach chorobowych, a w szczególności uczuleniowych, otrzymywane przez różnych autorów, nie są zgodne. Skłoniło nas to do podjęcia niniejszej pracy na większym materiale klinicznym. W całości zbadaliśmy około 150 przypadków chorobowych. Połowa z nich (70) obejmuje materiał dosyć jednorodny, który zestawiliśmy grupowo: stany uczulenia (27), przewlekłe białaczki (13), przewlekła ołowica (13) oraz przypadki prawidłowe, stanowiące równocześnie materiał porównawczy (17). Reszta przypadków badanych, których w niniejszej pracy nie podajemy, obejmuje codzienne przypadki kliniczne, dotyczące chorób serca, nerek, wątroby, przewodu pokarmowego oraz w szczególności gruźlicy płuc powikłane wysiękowym zapaleniem opłucnej, co zresztą będzie stanowić temat osobnej pracy.

W stanach uczuleniowych chodziło nam w szczególności o to, czy pomiędzy nasileniem objawów uczuleniowych a zawartością histaminy we krwi występuje pewna zależność. Staraliśmy się przy tym wykazać, czy i w jakim stopniu z chwilą narastania objawów uczuleniowych zachodzi uwalnianie się histaminy z krwinek i przechodzenie jej do osocza.

Zjawisko uczulenia tłumaczą od dawna dwie zasadnicze teorie: humoralna i komórkowa. Każda z nich ma licznych zwolenników, jak również przeciwników. Teoria humoralna tłumaczy wstrząs anafilaktyczny gwałtownym zaburzeniem w stanie koloidalnym osocza (crise colloidoclastique). Głównymi zwolennikami tej teorii są Widal, Pasteur Vallery-Radot i Lumiere. Teoria komórkowa, której czołowymi przedstawicielami są Biedl i Kraus, Aronson oraz Doerr, przyjmuje, że na skutek zaburzeń w samej komórce uwalniają się z niej pewne substancje odpowiedzialne za objawy anafilaktyczne (alergiczne). Tą substancją czynną ma być hipotetyczna anafilotoksyna. Hipoteza o roli histaminy w stanach uczulenia powstała z chwilą, kiedy wykazano, że objawy wstrząsu anafilaktycznego i histaminowego są podobne. Teoria ta w ujęciu Dzsinicha, starając się pogodzić obie teorie klasyczne, tłumaczy, że zaburzenia w komórce, spowodowane połączeniem się na jej powierzchni antygenu z przeciwciałami, prowadzą do uwolnienia histaminy, która przechodząc do krwi i płynów ustrojowych, wywołuje objawy anafilaktyczne (alergiczne).

Na materiale białaczek szpikowych i limfatycznych staraliśmy się ustalić, z jakimi elementami morfotycznymi jest związana krążąca we krwi histamina oraz czy zachodzi ścisła zależność między jej zawartością we krwi a liczbą krwinek białych pochodzenia szpikowego.

I wreszcie w przewlekłej ołowicy chodziło nam o wykazanie, czy nie zachodzi przypadkiem jakakolwiek zależność między objawami tego zatrucia a poziomem histaminy we krwi. Z punktu bowiem widzenia klinicznego typowy zespół objawów tak charakterystycznych dla przewlekłej ołowicy mógłby znaleźć swe wytłumaczenie w farmakologicznym działaniu zwiększonej zawartości histaminy.

Metodyka oznaczania histaminy we krwi

Dla ilościowego oznaczania histaminy opracowano szereg metod chemicznych i biologicznych. Pierwsze z nich dla oznaczeń histaminy we krwi mniej się nadają. Abel i Kubota (1919) oraz Hanke i Koessler (1920 — 1924) stosowali metodę chemiczną wyłącznie dla określania dużych ilości histaminy, które wyosabniali z wątroby, płuc i serca. Metodą tą posługują się również Model i Sidelnikowa (1948) w ilościowym oznaczaniu histaminy w płynach wysiękowych i ropnych. Prawdopodobnie można by na drodze chemicznej oznaczyć poziom histaminy także i we krwi, lecz tylko w pewnych przypadkach chorobowych (białaczki szpikowe). Większość metod oznaczania histaminy we krwi opiera się zasadniczo na metodach biologicznych. Harris (1927) oznaczał histaminę na drodze pomiaru ciśnienia krwi u kota, a Best i Mc Henry (1930) mierząc ciśnienie krwi u psa w narkozie eterowej. Z polskich autorów Koskowski i Kubikowski (1920—1930) oznaczali poziom histaminy we krwi przez określenie „efektu skurczowego" macicy dziewiczej świnki morskiej. Okazało się jednak, że wrażliwsze od macicy jest jelito świnki morskiej, które oddziałuje na stężenia histaminy począwszy od 0.004 mg/l wg Guggenheima i Löfflera (1916), a nawet 0.001 mg/l wg Schültego i Watanabego (1930) względnie 0.01 mg/l Forsta i Weesego (1926) — cyt. wg Boveta i Bovet-Nitti (1948). Izolowana ma-

cica świnki morskiej oddziaływuje dopiero na nieco wyższe stężenie histaminy (zestawienie wg tych samych autorów) i tak wg Dale i Laidla (1910) na 0.004 — 0.4 mg/l, wg Oehme (1913) — 0.1 — 0.2 mg/l, wg Trendelenburga i Borgmanna (1920) — 0.01 — 0.05 mg/l. Badania późniejsze Code'a i Inga (1935 — 1937) wykazały, że jelito cienkie świnki morskiej jest najwrażliwsze na histaminę, a w szczególności końcowy jego odcinek. Odtąd w określaniu histaminy oznaczamy nie „efekt skurczowy" macicy, lecz „efekt skurczowy" jelita. Czułość tej metody znacznie przekracza możliwości metod chemicznych. Izolowane jelito świnki morskiej oddziałuje bowiem już na stężenia histaminy od 1 : 500 000 000 do 1 : 1 000 000 000. Ponieważ obecność innych substancji we krwi, jak acetylcholiny, choliny i kwasu adenozynofosforowego wzmaga również napięcie mięśni gładkich, przeto przed oznaczeniem zawartości histaminy we krwi należy ją dokładnie wyosobnić. Temu czyni zadość metoda podana przez Barsouma i Gadduma (1935), ulepszona przez Code'a (1937).

Wyosobnienie histaminy ze krwi przy pomocy metody Barsouma i Gadduma zmodyfikowanej przez Code'a

1. Do 10 ml krwi dodaje się 15 ml 10% roztworu kwasu trójchlorooctowego i po upływie 1/2 godziny odsącza się pod ujemnym ciśnieniem.

2. Do przesączu dodaje się 10 ml stężonego kwasu solnego i gotuje się przez 90 minut (hydroliza). Nadmiar kwasu usuwa się przez wyparowanie w obecności absolutnego alkoholu etylowego.

3. Suchą pozostałość wyciąga się trzykrotnie z 2 ml wody. W ten sposób otrzymany wyciąg sączy się przez bibułę. Przesącz po zobojętnieniu dopełnia się do 10 ml wodą destylowaną i następnie bada się go biologicznie.

Poza ogólnym zarysem wyosabniania histaminy ze krwi podaje Code jeszcze uzupełniające wyjaśnienia:

ad 1. sączenie pod ujemnym ciśnieniem musi być całkowite. Mętne przesącze dają w końcowym oznaczeniu zbyt wysokie wartości histaminy. Strąt należy 4-krotnie przemyć 5 ml kwasu trójchlorooctowego;

ad 2. gotowanie ze stężonym kwasem solnym należy wykonać pod chłodnicą zwrotną w celu uniknięcia wysuszenia. Pod koniec gotowania zmniejsza się objętość do mniej niż 5 ml przez wyparowanie, po czym dodaje się 10 ml alkoholu absolutnego i suszy w próżni na gorącej łaźni wodnej;

ad 3. suchą pozostałość zadaje się 2 ml wody destylowanej i po wymieszaniu pozostawia w ciepłocie pokojowej na kilka minut. Z kolei sączy się. Zabieg ten powtarza się aż do zużycia 6 ml wody. Przesącz zobojętnia się n/5 roztw ługu sodowego.

Zobojętnienie wobec lakmusu (Barsoum i Gaddum) jest wg Code'a nie wystarczające. Autor ten stwierdził, że jelito świnki morskiej jest niezwykle wrażliwe na każdą zmianę pH. Przez użycie jako wskaźników błękitu bromotymolowego i błękitu tymolowego można według niego skorygować pH w wystarczający sposób.

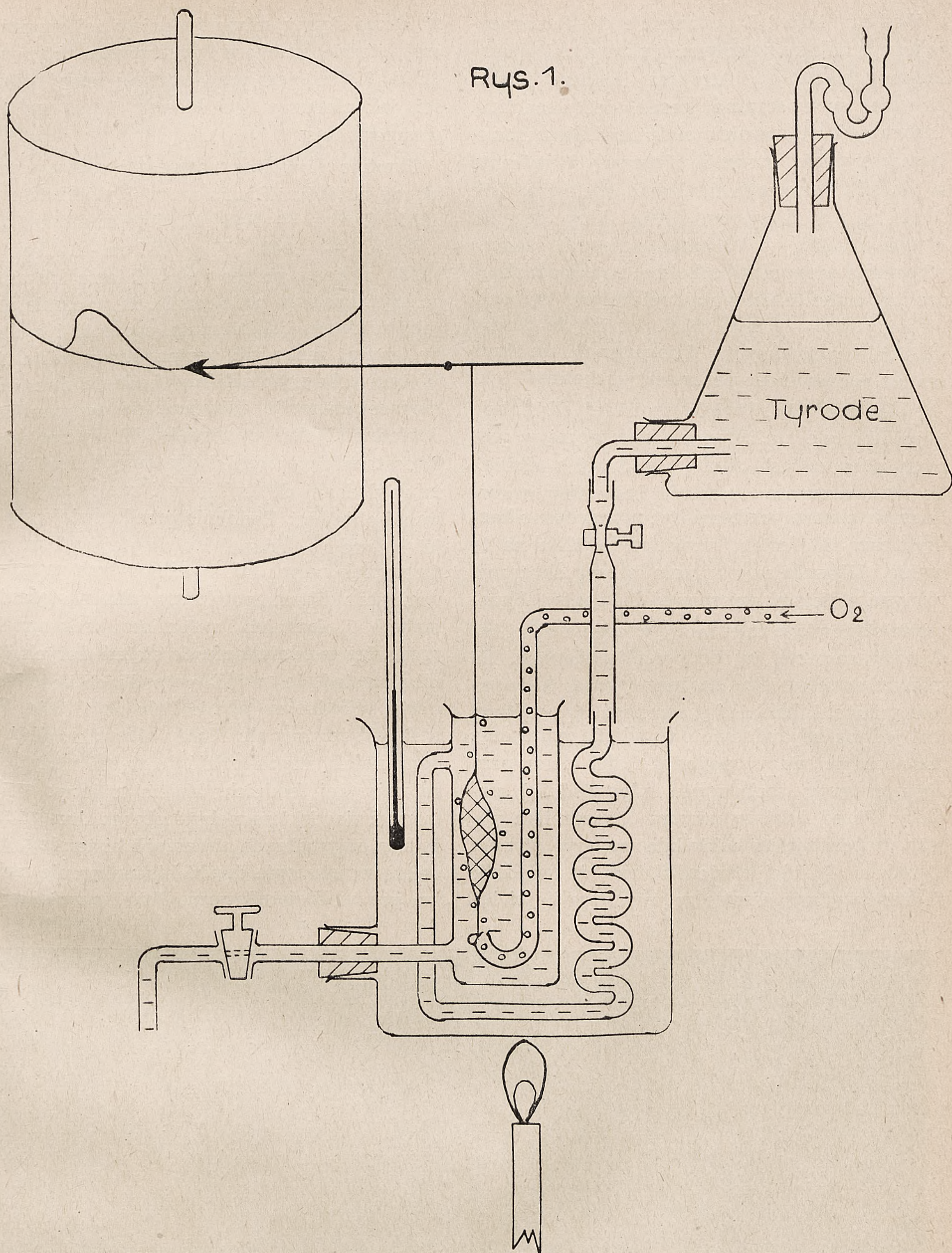
W naszych oznaczeniach postępowaliśmy według metody Barsouma i Gadduma w modyfikacji Code'a z tym jednak, że wprowadziliśmy następujące zmiany:

1) strątu białkowego nie przenosimy bezpośrednio na sączek, lecz zbijamy go przez wirowanie, 4-krotnie przepłukując kwasem trójchlorooctowym. Płyn z nad osadu dekantując przenosimy na sączek Schotta G 4. Dzięki temu postępowaniu uzyskujemy stale te same warunki sączenia. Zbijanie osadu przez wirowanie jest konieczne, gdyż w przeciwnym razie sączek bardzo szybko się zużywa,

2) dla oznaczania pH zamiast wskaźników posługujemy się autojonometrem przy użyciu elektrody szklanej, starając się każdorazowo doprowadzić pH badanego płynu do pH krwi 7. 35 — 7. 45). W ten sposób najpewniej unikamy nadmiernej kwaśności płynu, co mogłoby wpłynąć na zmianę skurczu jelita.

W czasie badania skurczów jelita pod wpływem histaminy przekonaliśmy się, że skład płynu Tyrode'a ma ważne znaczenie w powstawaniu skurczów jelita wyosobnionego, a w szczególności zawartość w nim jonu Ca" i K'. Jak wynika z obserwacji, jelito kurczy się najlepiej w płynie Tyrode'a o następującym składzie (v. Muralt): Na Cl — 8.0, KCl — — 0.2, $CaCl_2$ — 0.2, $MgCl_2$ — 0.1, $NaHCO_3$ — 1.0, NaH_2PO_4 — 0.05, cukier gronowy — 1.0 i woda destylowana do 1000.0 ml.

W tym składzie płyn Tyrode'a jest jednak nietrwały. Według v. Muralta należy przygotować roztwory podstawowe: I. NaCl — 200.0,



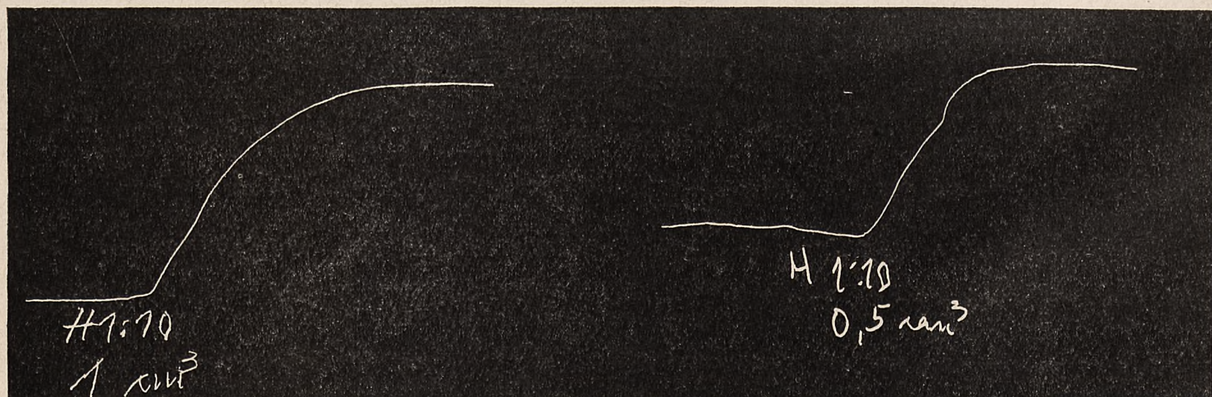
KCl — 5.0, $CaCl_2$ — 5.0, $MgCl_2$ — 2.5, woda destylowana do 1000.0 ml. II. Na HCO_3 — 50.0, NaH_2PO_4 — 2.5, woda destylowana do 1000.0 ml.

Z tych podstawowych płynów dopiero bezpośrednio przed samym badaniem sporządza się płyn Tyrode'a w następujący sposób: 80 ml roztworu I dopełnić wodą destylowaną do 1000 ml; 40 ml roztworu II również dopełnić wodą destylowaną do 1000 ml. Oba roztwory zmieszać i dodać 2 g cukru gronowego.

Odcinkowi jelita zawieszonemu w płynie Tyrode'a zapewnić należy dostateczny dopływ tlenu z butli tlenowej oraz odpowiednią ciepłotę (38^0 C) przy pomocy łaźni wodnej (ryc. 1).

Valentine i Lawrence (1948) zwracają uwagę na atropinizowanie jelita przed zadziałaniem histaminą. Atropina bowiem usuwa skurcze spowodowane przez acetylocholinę. Usuwa jednak również skurcze histaminowe, lecz w stężeniu znacznie większym. Wynika to z danych eksperymentalnych Loewa, Mc Millana i Kaysera (1946). Przy stężeniu atropiny 0.005 — 0.01 mg/l ustępują skurcze wywołane przez acetylocholinę, natomiast skurcze histaminowe ustępują dopiero przy stężeniu atropiny 1.5 — 2 mg/l. Stąd też użycie bardzo małych dawek atropiny daje pewność, że skurcze nie są wywołane przez acetylocholinę.

Izolowane jelito świnki morskiej oddziałuje indywidualnie na histaminę, kurcząc się w jednych przypadkach silniej, w drugich słabiej. To też oznaczanie zawartości histaminy w roztworach nieznanych musi być poprzedzone każdorazowo ustaleniem wrażliwości jelita na tę aminę. Wywołujemy przeto szereg skurczów różnymi ilościami wzorcowej histaminy. Skurcze te stanowią z kolei miarę w ocenie ilości histaminy zawartej w roztworach badanych. Na jednym odcinku jelita można wykonać kilkanaście a nawet kilkadziesiąt oznaczeń. Warunkiem jest jednak odpowiednie odżywianie jelita oraz dostarczanie mu wymaganej ilości tlenu przy równoczesnym zachowaniu odpowiedniej ciepłoty. Przed każdym nowym oznaczeniem należy preparat jelita dokładnie przemyć płynem Tyrode'a. Z kolei stwierdziliśmy, że wielkość skurczu wzrasta zawsze ze wzrostem ilości histaminy, lecz tylko do pewnych, indywidualnych różnych stężeń. W pewnym momencie stężenia większe nie wywołują już większego skurczu, a dawki nadmiernie wysokie mogą doprowadzić nawet do rozluźnienia jelita. Dla przykładu przytaczamy wykres skurczów jelita pod wpływem roztworu wzorcowego histaminy (ryc. 2). Drugi skurcz, mimo dodania o połowę mniejszej ilości roztworu wzorcowego histaminy 1 : 10 (0. 5ml) jest prawie takiej samej wielkości, jak pierwszy (po dodaniu 1 ml roztworu wzorcowego).



Pomimo dodatniej oceny tej metody przez szereg autorów (Barsoum i Gaddum — 1935, Code — 1937, Valentine i Lawrence — 1948, Kapeller-Adler — 1949), złożony proces wyosabniania histaminy ze krwi nasuwał podejrzenie, że w czasie przeprowadzanego odbiałczania, sączenia i hydrolizy mogą zachodzić pewne straty histaminy. W tym celu wykonaliśmy badania kontrolne, mogące stanowić jednocześnie potwierdzenie dokładności obranej metody. W wykresie (ryc. 3) zestawiliśmy wyniki obrazujące ilości histaminy dodanej do 1ml krwi i znalezionej w tej samej objętości. Podobnie przedstawiają się ilości histaminy dodanej i wykrytej w 1 ml płynu wysiękowego. Jak wynika z tych zestawień, wartości zbliżone spotykamy tylko w stężeniach małych i średnich, natomiast brak zupełnie zgodności w odniesieniu do stężeń dużych. Wynika to stąd, że w tych wypadkach ilość histaminy w badanym płynie była zbyt duża. Stąd wniosek, że przy określaniu histaminy płyn badany należy doprowadzić do stężeń małych lub co najwyżej średnich. Można to łatwo wytłumaczyć zjawiskiem maksymalnego skurczu mięśnia w optymalnych stężeniach histaminy, gdyż dalsze zwiększenie dawki histaminy nie zwiększa już wielkości skurczu. Ponadto należy podkreślić, że zgodność spotykana w tych oznaczeniach nie jest rzędu dokładności wymaganej w badaniach chemicznych. Uzyskane wyniki uważamy jednak za dostatecznie zadawalniające, aby tą drogą określać poziom histaminy w klinice.

D. c. n.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Кирхмаер С.

ПРОБЛЕМА КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОГЕМАТОЛОГИИ В СВЕТЕ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОНАНИЙ

Оговорены современные взгляды на способ возникания, существо и патогенетическую роль холодных аглютининов, главным образом в состояниях связанных с расстройствами в кровообращении в конечностях (болезнь Raynauld'a) и гемолитических анемиях. Кроме того патогенетическая роль и механизм действия разного рода противтел, констатированных в гемолитических анемиях, при чем много внимания уделяется гемолитическим комплексам в которых обнаруживается положительную реакцию Coombs'a. Высказывается мнение, что здесь не может быть речи о каком то специальном видоизменении гемолитического малокровия типа Loutrt'a вследствие отсутствия отличительных клинических признаков дающих возможность этого рода отличия и кроме того положительная реакция Coombs'a определяется также и в гемолитических анемиях с совершенно разным клиническим образом. Представлены результаты собственных исследований над поведением реакции Coombs'a в гемолитических анемиях, при чем подчеркивается, что положительную реакцию Coombs'a достигнуто при конституциональных гемолитических анемиях, отрицательную в гемолитической анемии клинически отвечающей анемии типа Loutrt'a. Анализируя опытные исследования Damashek'a над сфероцитозом, вызываемом влиянием гемолицирующих сывороток, выражается мнение, что только соответствующие опыты in vitro могли бы доказать влияние противтел на возникновение сфероцитоза, причем представлены результаты собственных исследований, во время которых увеличивалось чувствительность кровинки in vitro блокирующими противтелами, приобреталось отчетливый сферо- и микроцитоз.

Кроме того представлены результаты проб с реакцией Coombs'a с белыми тельцами происходящими от больных милоэидной лейкемией.

Ганицкий З. Паиöнк Э.

ЗНАЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБ В РАСПОЗНАВАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИНАДЛЕЖАЩИХ К ГЕМОФИЛИИ

Описываются биологические пробы облегчающие и дающие возможность причислить соответствующие виды этой болезни, а то истинную гемофилию, псевдогемофилию или парагемофилию исследуемой кровяной недостаточности.

На основании приведенных исследований диагностировано два собственных скучаи, как действительную гемофилию ибо в крови исследуемых не обнаружено противсвертывающих тел.

Кирхмаер С., Бромович К.

ПРОБЛЕМА ПАТОГЕНЕЗА ЛЕЙКЕМИЙ В СВЕТЕ ИССЛЕДОВАНИЙ АВТОРОВ И СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Критически обсуждаются существующие современные взгляды и исследования над влиянием периферических факторов на патогенетический механизм лейкемий.

По мнении авторов гипотетическое „гранулоцитолическое тело" принимаемое и обнаруживаемое Александровичем и его сотрудниками или не действует в организме или же действует на гранулоциты только как бы оксонизирующе облегчая их фагоцитоз эндотелием легочных сосудов. Авторы определили что сыворотка заимствованная из случая агранулоцитоза не действует литически сильнее на гранулоциты, чем нормальная сыворотка, а это значит не содержит она „гранулоцитолитического тела", что по мнении авторов высказывалось бы против взглядов, что гранулоцитоз является проявлением гранулоцитозиса. Кроме того представлены исследования, в которых цитронная плазма из случаев затяжной миелоидной лейкемии вливалась внутривенно кроликам и индивидууму больному раком. Не наблюдалось у них никакой гиперпластической реакции со стороны лейкобластической системы. Результаты эти противоречат донесениям Оливо и Трамонтаны.

Юранд Я.

ИССЛЕДОВАНИЯ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА И БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРЫНИЦКИХ ГРЯЗЕЙ

Химический состав последуемой грязи выказывает:

72,1% — минеральных элементов и
27,9% — органических элементов.

Химический состав исследуемой грязи выказыв количестве 20 мышьих единиц в одном килограмме грязи единственно только, если для исследований употреблялся эфирный экстракт, получаемый из среды безразличной реакции.

Химические исследования грязевых экстрактов указывают на присутствие тел, которые дают аналогические цветные реакции, как стеридные гормоны типа андрогенов. Указывает на это специально отчетливое согласие результатов, одержанных при применении трех разных методов служащих для обозначения кетостероидов. Применялись они в течении этих исследований с целью достижения качественных результатов, относительно отдельных кетонных фракций, полученных при разделении эфирных экстрактов методом Curard'a.

Садковская Д.

ЗАВИСИМОСТЬ ЖИЗНЕННОЙ ЕМКОСТИ ЛЕГКИХ ОТ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ВО ВРЕМЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ КОЛЛАПСОТОРАКСОМ, СТРЕПТОМИЦИНОМ И ГИГИЕНО-ДИЭТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Для изучения взаимоотношений между жизненной емкостью легких и различными фазами туберкулезного заболевания легочной ткани, были про-

изведены наблюдения над 114 больными и 33 здоровыми лицами с целью установления контрольных норм. Наблюдения эти привели к следующим выводам.

Жизненная емкость легких зависит от величины изменений в легочной ткани, от их локализации и от существования вторичных процессов таких как эмфизема, бронхоэктазы, ателектазы и фиброзные процессы.

При процессах с одинаковой величиной изменений в легочной ткани, жизненная емкость легких, уменьшается при наличии серозно-кавернозных и фиброзно-кавернозных изменений, а случаи ранних инфильтратов в верхних долях легких могут остаться без влияния на жизненную емкость легких.

Изменения в жизненной емкости легких не могут быть достаточным указанием для установления полезности лечения пневмотораксом, зависят от целого ряда привходящих, не имеющих ничего общего с этим методом лечения.

Пережигание плевральных сращений остается преимущественно без влияния на жизненную емкость легких. Также обусторонний пневмоторакс не изменяет емкости легких.

Отмечаемый прирост жизненной емкости легких во время гигиено-диэтетического лечения объясняется уменьшением воспалительного процесса. Лечение стрептомицином, давая очевидные результаты как понижение воспалительного процесса, выказывает значительное увеличение жизненной емкости легких.

Изменения в жизненной емкости легких могут давать указания относящиеся к длительности лечения, положительности его результатов и возможных осложнений.

Шайна М.

СЛУЧАЙ ВОСПАЛЕНИЯ МОЗГОВЫХ ОБОЛОЧЕК И МОЗГА *(MENINGOENCEPHALITIS PAROTIDEA)*

Описывается случай воспаления мозговых оболочек и мозга *(meningoencephalitis)* в процессе эпидемического воспаления околоушных желез и ядер. Клинические симптомы и изменения в спинно-мозговой жидкости такие же как в течении энцефалита и менингита, вызванных другими вирусами. Все клинические симптомы воспаления околоушных желез ядер мозговых оболочек и мозга развивались в пероид нескольких дней; больной полностью выздоровел без каких либо последствий.

Горст А., Высоцкий К.

ИССЛЕДОВАНИЯ КОЛИЧЕСТВА ГИСТАМИНА В КРОВИ

Представлены результаты собственных исследований количества гистамина в крови в различных болезненных состояниях. В общем исследовано около 150 случаев разных болезней. Специально обращено внимание на аллергические состояния хронических лейкемий, а также хроническую свинцовую болезнь. При обозначении количества гистамина в крови пользовались химически биологическим методом Barsoum'a и Gaddum'a модифицированным Codea'ом. Введены некоторые изменения в самой технике произведения экстракта и измерений pH, путем применения автоионометра со стекляным электродом.

На основании этих исследований сделано следующий вывод:

1) Правильное количество гистамина в крови равняется в среднем 25 ми/л. (микрограмов на 1 литр).

2) В хронических миэлогенных лейкемиях количество гистамина в крови очень большое (несколько десятков раз больше чем в нормальных условиях) в лимфатических лейкемиях наоборот удерживается в норме.

3) В хронической свинцовой болезни количество гистамина в крови повышается (приблизительно в два раза).

4) В некоторых аллергических состояниях количество гистамина в крови увеличивается, в других оно в норме. Не обнаруживается при этом в обоих группах четких клинических разниц.

5) В некоторых болезненных состояниях обнаруживается диспропорцию в количестве гистамина в кровинках и плазме. По всей вероятности имеем здесь дело с освобождением гистамина из кровинок и переходом в плазму.

6) При определении количества гистамина в крови с помощью метода Barsoum'a и Gaddum'a модифицированного Codea'ом нельзя употреблять для обозначения гистамина на изолированной гладкой мышце (матка или кишка) слишком большой концентрации вследствие максимального спазма вызываемого меньшей дозой и невозможностью определения количества, и возможного даже появления ослабления мышцы вместо спазма.